



**Hallucinations acoustico verbales et déficit de la
mémoire de source : effet de la stimulation
transcranienne à courant direct sur les hallucinations
pharmaco-résistantes chez des patients souffrant de
schizophrénie**

Dumenicu Baldocchi

► **To cite this version:**

Dumenicu Baldocchi. Hallucinations acoustico verbales et déficit de la mémoire de source : effet de la stimulation transcranienne à courant direct sur les hallucinations pharmaco-résistantes chez des patients souffrant de schizophrénie. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01286150

HAL Id: dumas-01286150

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01286150>

Submitted on 10 Mar 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE DE NICE

**HALLUCINATIONS ACOUSTICO VERBALES ET DEFICIT
DE LA MEMOIRE DE SOURCE : EFFET DE LA
STIMULATION TRANSCRANIENNE A COURANT DIRECT
SUR LES HALLUCINATIONS PHARMACO-RESISTANTES
CHEZ DES PATIENTS SOUFFRANT DE SCHIZOPHRENIE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement
à la Faculté de Médecine de Nice le 8 OCTOBRE 2015

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de
DOCTEUR EN MEDECINE

par

DUMENICU BALDOCCHI

Né le 1er MARS 1984 à BASTIA

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Dominique PRINGUEY	Président du jury
Monsieur le Professeur Michel BENOIT	Assesseur
Monsieur le Professeur ROBERT	Assesseur
Monsieur le Docteur Bruno GIORDANA	Assesseur et directeur de thèse
Monsieur le Docteur Pierre CARBONNEL	Assesseur
Madame Nelly DARMON (Docteur en psychologie)	Assesseur

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE DE NICE

**HALLUCINATIONS ACOUSTICO VERBALES ET DEFICIT
DE LA MEMOIRE DE SOURCE : EFFET DE LA
STIMULATION TRANSCRANIENNE A COURANT DIRECT
SUR LES HALLUCINATIONS PHARMACO-RESISTANTES
CHEZ DES PATIENTS SOUFFRANT DE SCHIZOPHRENIE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement
à la Faculté de Médecine de Nice le 8 OCTOBRE 2015

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de
DOCTEUR EN MEDECINE

par

DUMENICU BALDOCCHI

Né le 1er MARS 1984 à BASTIA

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Dominique PRINGUEY	Président du jury
Monsieur le Professeur Michel BENOIT	Assesseur
Monsieur le Professeur ROBERT	Assesseur
Monsieur le Docteur Bruno GIORDANA	Assesseur et directeur de thèse
Monsieur le Docteur Pierre CARBONNEL	Assesseur
Madame Nelly DARMON (Docteur en psychologie)	Assesseur

UNIVERSITE DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE

Liste des professeurs au **septembre 2015** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Assesseurs	M. BOILEAU Pascal M. HEBUTERNE Xavier M. LEVRAUT Jacques
Conservateur de la bibliothèque	M. SCALABRE Grégory
Chef des services administratifs	Mme HIZEBRY Valérie
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel	M. LALANNE Claude-Michel
M. BLAIVE Bruno	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BOQUET Patrice	M. LAPALUS Philippe
M. BOURGEON André	M. LAZDUNSKI Michel
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LEFEBVRE Jean-Claude
Mme BUSSIERE Françoise	M. LE BAS Pierre
M. CHATEL Marcel	M. LE FICHOUX Yves
M. COUSSEMENT Alain	M. LOUBIERE Robert
M. DAR COURT Guy	M. MARIANI Roger
M. DELMONT Jean	M. MASSEYEFF René
M. DEMARD François	M. MATTEI Mathieu
M. DOLISI Claude	M. MOUIEL Jean
M. FREYCHET Pierre	Mme MYQUEL Martine
M. GILLET Jean-Yves	M. OLLIER Amédée
M. GRELLIER Patrick	M. SCHNEIDER Maurice
M. HAR TER Michel	M. SERRES Jean-Jacques
M. INGLES AKIS Jean-André	M. TOUBOL Jacques
	M. TRAN Dinh Khiem
	M. ZIEGLER Gérard
M.C.A. Honoraire	Mlle ALLINE Madeleine
M.C.U. Honoraires	M. ARNOLD Jacques
	M. BASTERIS Bernard
	Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
	M. EMILIOZZI Roméo
	M. GASTAUD Marcel
	M. GIRARD-PIPAU Fernand
	Mme MEMRAN Nadine
	M. MENGUAL Raymond
	M. POIREE Jean-Claude
	Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	CAMOUS Jean-Pierre	Thérapeutique (48.04)
M.	DELLAMONICA Pierre	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	FRANCO Alain	Gériatrie et Biologie du vieillissement (53-01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GERARD Jean-Pierre	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HEBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
Mme	LEBRETON Elisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04)
M.	ORTONNE Jean-Paul	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BERARD Etienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHELIS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	QUATREHOMME Géraud	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIME Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)

M.	ROSENTHAL Eric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastroentérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BAQUE Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOUTTE Patrick	Pédiatrie (54.01)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie Plastique (50.04)
M.	FERRARI Emile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48.04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUERIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PRADIER Christian	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie – virologie (45.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

M.	SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
----	-----------------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	DONZEAU Michèle	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	FRANKEN Philippe	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
M.	GIUDICELLI Jean	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
Mlle	LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	MAGNE Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	MAGNIE Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MUSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et Mycologie (45.02)
Mlle	PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Epidémiologie-Economie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIES

M.	DIOMANDE Mohenou Isidore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale
Mme.	KLEEFIELD Sharon	Médecine Légale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNES DE L'UNIVERSITE

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	MAGNE Jacques	Biophysique
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur PRINGUEY,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et de présider ce jury,

Je vous remercie pour le partage de votre savoir universitaire et de votre curiosité scientifique tout au long de mon internat.

Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et toute mon estime.

A Monsieur le Professeur BENOIT,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Je vous remercie pour l'intérêt que vous témoignez à l'égard de ce travail. Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements et ma haute considération.

A Monsieur le Professeur ROBERT,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à l'égard de ce travail. Veuillez trouver ici l'assurance de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur GIORDANA,

Tu m'as fait l'honneur de diriger ce travail. Je te remercie pour ton soutien et ta motivation à mener celui-ci. Je te remercie également pour le partage de ton savoir et les liens que nous avons tissés. Ton analyse et ta réflexion m'ont été précieuses. Je te témoigne ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Pierre CARBONNEL,

Tu m'as transmis ton savoir au cours de ma première année d'internat et mon dernier semestre à Bastia. Je te remercie pour ton investissement quotidien et ta disponibilité. C'est une grande satisfaction pour moi de continuer à collaborer avec toi prochainement. Je te témoigne toute mon estime et ma reconnaissance.

A Madame Nelly DARMON,

Je te remercie d'avoir collaboré avec nous dans la réalisation de ce travail. Ton avis éclairé et ton implication m'ont été précieux. Je te témoigne ma sincère considération.

A Monsieur le Docteur Frantz KOHL,

Je te remercie pour ta collaboration dans ce travail. Ton recrutement a été judicieux et efficace. Je te témoigne ma reconnaissance.

A ma famille,

"Babbò" et "Mamò" vous n'êtes malheureusement plus là depuis longtemps mais je vous dois toute ma réussite depuis toujours. Vous avez su être présents à chaque instant de ma vie, vous avez su éveiller ma curiosité, stimuler mon envie de réussir et surtout me donner de l'amour sans commune mesure. Vous vivez à jamais dans mon esprit et dans mon cœur.

Papa (frate), Maman que dire... Il n'y a pas de mots assez forts pour décrire ou exprimer ce que vous avez fait et ce que vous faites pour moi. Je vous dédie non pas ma réussite mais surtout votre réussite dans votre vie de parents. Même si je ne suis pas des plus compréhensifs, j'espère vous rendre cet amour et espère pouvoir un jour être aussi bienveillant que vous l'êtes à chaque instant.

Surella, malgré toutes ces années de chamailleries et de disputes entre frère et sœur, je tiens à te témoigner mon affection sincère et ma bienveillance lorsque tu en auras besoin.

Tati, je tiens à te remercier pour ton soutien depuis mon adolescence (avant j'étais un démon certes), tu m'as conseillé, soutenu et guidé quand j'en avais besoin. Tu as une place importante dans ma réussite.

Papi, ton départ soudain durant cet été 2015 nous a affecté, j'aurais aimé te voir une dernière fois en tant que docteur, chose que tu attendais impatiemment et qui te rendait fier. Merci pour ces instants marins, tu auras gardé tes secrets de l'époque marseillaise qui me fascinait.

A Anghjula,

depuis plus de 2 ans maintenant que tu es à mes côtés. Tu m'as accompagné partout, tu m'as soutenu à chaque instant facile ou difficile de ma vie. Tes conseils ont toujours été avisés et bienveillants. Tu m'apportes beaucoup de bonheur et de confiance. Tu m'as soutenu tout au long de cette épreuve de fin d'études malgré mes sautes d'humeur. Je ne te remercierai jamais assez de me combler autant.

Ti tengu caru

A Stroppiu et Tigrettu, votre présence et votre affection ont comblé cette longue période de solitude loin des miens.

A la famille Bourgeois

je vous suis reconnaissant pour votre accueil si chaleureux.

A Mademoiselle Bianca GAUBERT,

Je te remercie pour ta participation à la réalisation de ce travail. Ton implication et ta disponibilité m'ont été utiles. Je te témoigne ma reconnaissance.

A Mr André PERINETTI, pour tous ces moments où je me suis senti en Corse à vos côtés et pour votre extrême gentillesse.

A mes chefs, pour la transmission de vos connaissances et le partage de vos expériences :

A BASTIA, au Dr Nicole GRAZIANI, au Dr Pierre CARBONNEL, au Dr Anna CIOSI, au Dr Bettina FERRACI, au Dr Fabrice SISCO, au Dr Brigitte MARIANI, au Dr Jean Etienne ACQUAVIVA, au Dr Jocelyne RAPTELET,

A PASTEUR, au Pr Dominique PRINGUEY, au Dr Michel BENOIT, au Dr Frantz KOHL, au Dr Catline CLAD, au Dr Claire ROMETTI, au Dr Laurent GOUGENHEIM

A SAN ORNELLO, au Dr Patrick STALLA, au Dr Dimitri VINCENT, au Dr Serge SANCHEZ, au Dr Pierre DUCOMMUN, pour leur confiance et leur apprentissage de l'exercice libéral,

A Lenval, au Dr Michèle BATTISTA, au Dr Marceline RENAUD, au Dr Pierre Yves CHANSON, au Dr Richard BOTTARI.

Aux équipes,

de psychiatrie 2 du CHR de BASTIA, pour tout ce que vous m'avez apporté professionnellement et humainement durant 18 Mois,

de la clinique San Ornello pour son professionnalisme et sa convivialité durant mes remplacements,

du M1b pour votre confiance et pour ces bons moments même dans l'adversité,

du M2a, M2b et du CPJ pour notre collaboration et ces moments sympathiques.

A mes co-internes de psychiatrie, actuels et passés, pour nos échanges professionnels et amicaux

Nicolas PAQUIN (le fan de l'ASM), Aurelie TORT (la voyageuse), Audrey PEDEBOSCQ (la comtesse de Chine), Marie VOILLEMIER (la compatriote), Camille LARROUY (mon assistante VTC délurée), Robin KARDOUS (mon partenaire de chambre aux assises de seo de Marseille), Vannessa TE (sushi girl), Audrey ACHARD (pour mon rapatriement sanitaire en Corse), Maxime ZIMMERMAN, Guillaume CERRUTI, Claire SYDA (protège toi!), Ambre GAZZERA, Tommy BURTE (mon collaborateur multi dimensionnel), Mélanie ANTONINI, Louise-Emilie DUMAS et aux plus jeunes que je n'ai malheureusement pas pu connaître davantage.

A mes amis

Mehdi BOUDISSA (imamoursporcacciu di merda), je te remercie pour ces 9 années de folies et de fourberies dans les couloirs bruyants de cardiologie de Guy de Chauliac, sur la place du c., pour l'image de Galien et du livre qu'on pourrait écrire sur cette période! Courage Amélie tiens bon!

Laure STEFANINI, simplement je te remercie pour tout, il me faudrait des dizaines de pages pour narrer tous ces moments surréalistes et de m'avoir permis de finir mon internat! Benoît (de Saint Jacques) je te remercie pour ta patience face à nos décompensations psychiques inclassables!

Lena LABATAILLE, je te remercie pour ces instants géniaux notamment sur le thème médico-légal et monomaniacal ainsi qu'au "gros Patrick",

Ludovic FEDERICCI, mon frate du CH Bastia, du futsal et mon hébergeur clandestin à Miami, j'espère partager encore plein de choses avec toi!

Laurence BONELLI et Marion BORGHETTI, je vous remercie pour cette super collaboration durant 6 mois et plus au CH Bastia et pour les liens amicaux tissés au quotidien et qui vont perdurer .

Cyril PERADOTTO, je te remercie pour ces moments sportifs et de détente partagés. Je te souhaite bien du courage avec un club aussi défaillant que l'OGCN(ul) ha ha!

Nicolas CLEMENT et Pauline BRUNET, je vous remercie pour ces soirées sympas et ces bons moments en Corse comme à Nice. J'espère Nico que tu deviendras un grand photographe à tes heures voyageuses et exploratrices.

Baptiste CALAIS, je te remercie pour ton compagnonnage et ta bienveillance lors de mes débuts en tant qu'interne au CH Bastia, je te remercie pour ton amitié et tes gâteaux délicieux.

A la CORSICAN CONNECTION, ALBERTINI Andrea, VITTORI Laura, BERNARD Gwendoline (Dredreline), MASSIANI Pierre Jean et DOMINICI Sebastien.

A Christian MORIANO, pour tes conseils lors de mes débuts en tant qu'interne et ces bons moments passés lors de nos sorties surtout Berlinoises.

A Catherine Martin, pour ta gentillesse et ta disponibilité lors de nos nombreux échanges, pour ton soutien logistique pour l'AIPN. J'espère que ce lien qu'on a tissé se prolongera et qu'on aura l'occasion de partager sur le plan professionnel et amical.

Aux autres belles rencontres amicales et confraternelles durant ces 4 ans entre la Corse et le continent (Jean Christophe, Florence, Adeline, Lionel, Benjamin, Romain, Jean Luc, Candice, Pierre...).

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION	16
A – GENERALITES	17
A - 1 : Parole et Cerveau	17
A - 2 : Schizophrénie	19
A - 3 : Hallucinations acoustico verbales	19
B – HALLUCINATIONS DANS LA SCHIZOPHRENIE	21
B – 1 : Etiopathogénie des HAVs	21
B - 1 - a : Structure cérébrale	21
B - 1 - b : Fonctionnement cérébral	22
B - 1 - c : Physiopathologie	24
B - 1 - d : Hallucinations et Activité cognitive	26
B – 2 : Théories explicatives des HAVs	28
C – TMS ET SCHIZOPHRENIE	32
C - 1 : Description générale de la TMS	32
C - 2 : Résultats sur les HAVs dans la Schizophrénie	34
II – JUSTIFICATION DE L'ETUDE	36
A - HISTOIRE DE LA TDCS	36
A - 1 : De l'antiquité à la découverte au 18ème siècle	36
A - 2 : Du déclin transitoire à la recherche moderne	36
B - PRINCIPES DE LA TDCS	37
B - 1 : Matériel NeuroConn	37
B – 1 – a : Matériel à disposition	38
B – 1 – b : Protocole de préparation	39
B - 2 : Déroulement des séances	39
B - 2 - a : Installation	39
B - 2 - b : Electrodes	39
B – 2 – c : Intensité de courant délivré	41
B – 2 – d : La durée de stimulation	43
B - 2 - e : Nombre de séances	43
C - MECANISMES D'ACTION CEREBRAUX	44
C - 1 : Modèles Animaux	45
C - 2 : Chez l'homme	46
C – 3 : Sécurité d'utilisation	47
D – AVANTAGES DE LA TECHNIQUES	48
E – EFFETS INDESIRABLES	49
E – 1 : Fréquents et Bénins	49
E – 2 : « Graves » ou Majeurs	50

E – 3 : Evaluation des effets indésirables.....	50
F – IMPACT DES AGENTS PHARMACOLOGIQUES	51
G – TDCS : RESULTATS EN PSYCHIATRIE.....	52
G – 1 : Schizophrénie	52
G – 2 : Fonctions cognitives	57
G – 3 : Dépression et troubles de l’humeur	58
G – 4 : Addictions.....	61
G – 5 : Démences.....	62
G – 6 : Troubles anxieux	63
G – 7 : Troubles du comportement alimentaire	64
G – 8 : Pédopsychiatrie	64
III - PROTOCOLE	66
A – OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENTS	66
A – 1 : Principaux.....	66
A – 2 : secondaires.....	66
B – PATIENTS	66
B – 1 : critères d’inclusion.....	66
B – 2 : Critères d’exclusion	67
C – METHODE DE L’ETUDE	67
C – 1 : Déroulement.....	67
C – 2 : Schéma d’études	68
D - RESULTATS	71
PATIENT 1.....	71
PATIENT 2.....	78
PATIENT 3.....	85
PATIENT 4.....	91
PATIENT 5.....	99
E - DISCUSSION GENERALE	108
F – CONCLUSION	112
BIBLIOGRAPHIE	113
ANNEXES	124
RESUME.....	136

I - INTRODUCTION

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique fréquente, chronique, et invalidante qui affecte généralement les populations "jeunes" (18-25 ans). Elle concerne environ 1% de la population générale et représente en France environ 600 000 personnes.

A l'heure actuelle, nous constatons que certains patients présentent des formes de la maladie dites pharmaco-résistantes avec persistance de symptômes plus ou moins importants. Ces symptômes persistants représentent un frein non négligeable dans la prise en charge et la réinsertion sociale des patients.

Bien qu'à ce jour nous disposions d'un nombre plus important d'antipsychotiques, avec l'apparition des antipsychotiques atypiques et de nouvelles formes injectables retard, l'efficacité des molécules reste insatisfaisante chez bon nombre de patients présentant des symptômes résiduels d'intensité variable.

Dans le cas des hallucinations acoustico-verbales (HAV) qui concernent environ 75% des patients souffrant de schizophrénie, on évalue à 25-30% le nombre de patients souffrant de ce symptôme sous traitement. On parle alors d'HAV pharmaco-résistantes. De nombreux auteurs ont tenté de mettre en évidence les mécanismes neurobiologiques complexes impliqués dans les HAV. Ces travaux ont donné naissance à diverses théories explicatives, dont la théorie du déficit en monitoring de source.

Bien que les approches non médicamenteuses des symptômes résiduels se soient développées (centre de jour, remédiation cognitive...), la prise en charge de ces patients pose problème.

Depuis une vingtaine d'années les progrès des neurosciences et des techniques d'imagerie fonctionnelle (IRM et TEP) ont permis de développer de nouvelles "armes thérapeutiques" complémentaires aux molécules chimiques. Ainsi nous disposons notamment de la stimulation magnétique transcranienne (TMS) qui est utilisée dans les schizophrénies dites résistantes, pour prendre en charge des HAV résiduelles handicapantes, ou encore les symptômes négatifs. Bien que cette technique présente des résultats intéressants, elle demeure inefficace dans certains cas et présente l'inconvénient d'un coût élevé et d'un plateau technique important (IRMf et opérateur spécialisé), étant de fait réservée à de grands centres comme les CHU.

Depuis quelques années, on constate l'essor d'une nouvelle technique de neuromodulation avec la **stimulation électrique transcranienne par courant continu (tDCS)**. Cette méthode encore en cours d'exploration présente l'avantage d'un faible coût et ne nécessite pas de plateau technique important. Elle est donc à disposition de tout psychiatre ou neurologue désireux d'en faire bénéficier ses patients répondant aux indications de la technique. On retrouve

dans la littérature des premiers résultats très prometteurs dans les HAV pharmaco-résistantes (Brunelin & al., 2012).

Ainsi, notre travail va dans une première partie s'intéresser à la description des HAV pour tenter de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans ce phénomène invalidant. Puis nous allons faire une synthèse rapide sur le fonctionnement et les résultats obtenus par la technique de TMS dans les HAV en schizophrénie.

La deuxième partie va permettre une description complète et une revue exhaustive des travaux réalisés jusqu'ici sur la tDCS.

Enfin, dans la troisième partie nous allons exposer notre travail exploratoire sur les effets de la tDCS dans les hallucinations pharmaco-résistantes observées dans la schizophrénie.

L'objectif principal de notre description de cas sera de tenter de mettre en évidence une amélioration des HAV (clinique et psychométrique) chez 5 patients présentant des HAV pharmaco-résistantes.

Les objectifs secondaires seront d'évaluer la mémoire de source des patients après un protocole de stimulation à l'aide d'une tâche réalisée par une équipe de neuropsychologues et basée sur les travaux de Brunelin (2006) à J5 puis J28, puis d'évaluer le fonctionnement global des patients à J5 puis J28 via des échelles. Enfin nous nous intéresserons à la tolérance de la tDCS.

A – GENERALITES

A - 1 : Parole et Cerveau

L'étude des mécanismes cérébraux impliqués dans le langage a débuté au XIX^{ème} siècle avec les travaux de Broca et Wernicke. Le premier a découvert sur l'autopsie d'un patient qui présentait une dysphasie une lésion du Gyrus Frontal Inférieur (GFI) qu'il définira comme région spécifique de production motrice de la parole. Le second a décrit la partie postérieure du Gyrus Temporal Supérieur gauche (GTS) comme centre de la compréhension sémantique du langage oral, suite à l'observation de patients avec un déficit de compréhension du langage. Ces 2 régions portent aujourd'hui leur nom respectif et sont reliées par le faisceau arqué (figure 1).

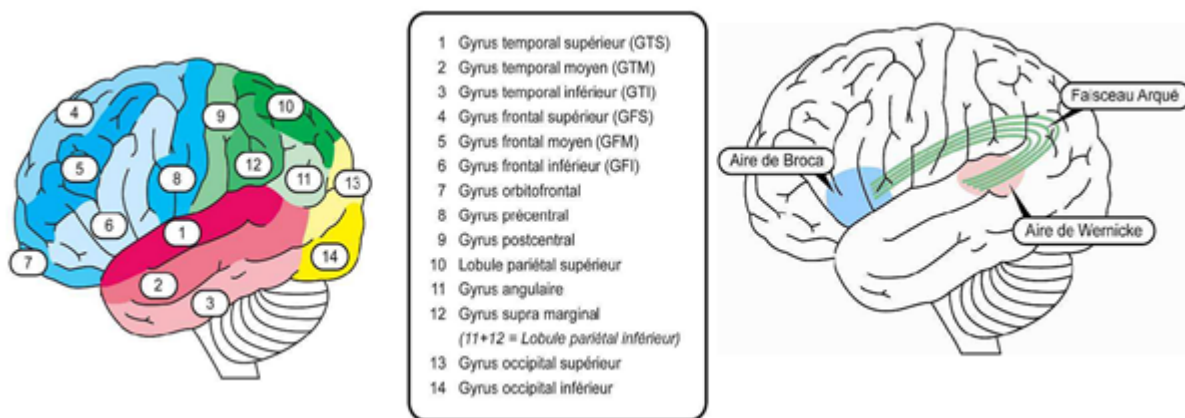


figure1 :Gyri cérébraux vus en coupe sagittale de l'hémisphère gauche
 et Modèle bipolaire du langage de Wernicke, 1874.

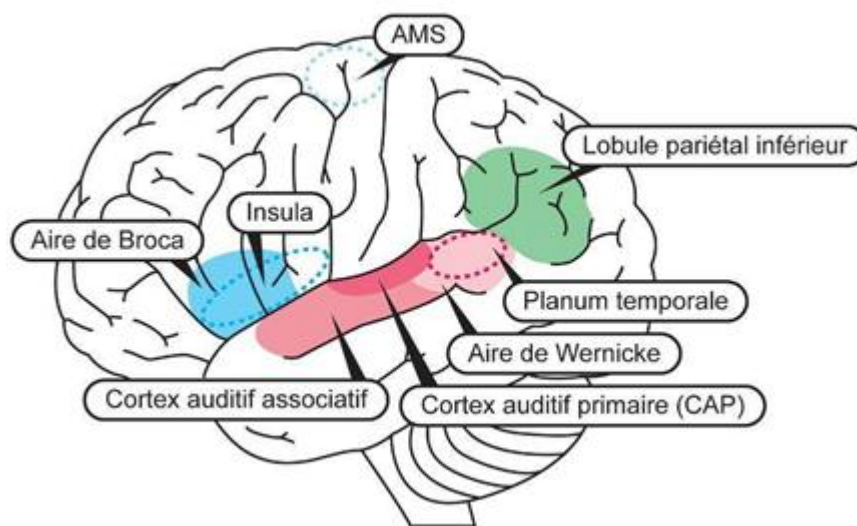
Au XXème siècle, les progrès de l'imagerie cérébrale ont démontré pour ces régions une implication dans des fonctions cognitives plus larges et ont impliqué d'autres régions dans le langage.

L'aire de Broca a été associée à un déficit de production de la parole. Mais d'autres études l'ont impliquée dans les traitements phonologique, sémantique et lexical ainsi que syntaxique de la parole. D'autres travaux ont impliqué cette région non seulement dans l'élaboration des commandes motrices pour la production de parole mais aussi dans des fonctions langagières plus larges comme la compréhension de la syntaxe ainsi que l'élaboration et la production des phrases (Maoyer 1993, Musso 2003).

L'aire de Wernicke ne serait pas qu'un centre sensoriel du langage mais permettrait un traitement phonologique. Elle présente deux parties, antérieure impliquée dans le traitement phonologique et postérieure gérant le traitement sémantique (Etard 2002). Enfin en profondeur, le planum temporal participe au traitement des variations acoustiques et phonémiques dans la perception langagière.

La neuro-imagerie a permis d'impliquer d'autres régions cérébrales dans le langage (figure 2) comme par exemple :

- l'Insula qui participe à l'articulation de la parole,
- le Lobule Pariétal Inférieur qui a un rôle dans la mémoire de travail,
- l'Aire Motrice Supplémentaire qui prépare la production langagière spontanée.



Les données actuelles montrent une interaction beaucoup plus large des régions cérébrales. Il est important de souligner que pour les droitiers et la majorité des gauchers, le traitement du langage est latéralisé à gauche (Kent 1997). Cependant l'implication de l'hémisphère droit est de plus en plus constatée (Hickok 2007).

A -2 : Schizophrénie

La schizophrénie touche environ 1% de la population générale, quelle que soit la culture, soit environ 600 000 personnes en France, mais cette donnée épidémiologique est variable en fonction des critères diagnostiques utilisés (Franck, 2006). Elle touche les personnes "jeunes" entre 18 et 25 ans, mais survient également à un âge plus avancé, à l'image de certains types de schizophrénie se déclenchant chez les femmes de plus de 40 ans (Franck, 2006). Elle est caractérisée cliniquement par une désorganisation du cours et du contenu de la pensée, des symptômes dits productifs ou positifs (délire, hallucinations) et de symptômes dits déficitaires ou négatifs (repli, apragmatisme). La pathologie présente de nombreuses modalités évolutives.

A - 3 : Hallucinations acoustico verbales

Les hallucinations peuvent être définies comme toute expérience perceptive en l'absence de stimuli externes, et doivent être suffisamment convaincantes pour être considérées comme une véritable perception sensorielle (auditive, visuelle, cénesthésique...).

Dans de nombreuses cultures anciennes, l'expérience des hallucinations acoustico-verbales (HAV), «entendre des voix», a été considéré comme un message des dieux ou d'autres entités spirituelles (Jaynes, 1976).

De nos jours les hallucinations auditives sont considérées comme une expérience sensorielle anormale et un symptôme synonyme de maladie mentale, sujet à de nombreuses interrogations dans la psychopathologie. Mais l'avènement des techniques de neuro-imagerie depuis une vingtaine d'année a permis aux chercheurs d'analyser les phénomènes neurophysiologiques qui se déroulent dans le cerveau.

Les hallucinations sont un des symptômes fréquents dans la schizophrénie se manifestant par des voix, paroles ou encore comme des sons difficilement caractérisables par le patient (Bentall 1985).

La prévalence des HAV au sein de la population schizophrène varie de 60 à 80% (Andreasen et Flaum 1991), elles sont beaucoup plus fréquentes que les hallucinations visuelles. Les hallucinations auditives peuvent être de simples sons élémentaires (sifflement) ou plus complexes (mélodie, bruit de pas). Le plus souvent il s'agit de voix (hallucinations acoustico-verbales) : elles peuvent s'adresser au sujet à la deuxième personne ou converser entre elles et parler du sujet à la troisième personne (caractéristique spécifique de la schizophrénie).

Elles sont de tonalité généralement désagréable : trilogie du mépris, de l'injure et de la calomnie (Henri Ey). Les voix peuvent être connues ou non (voix de défunts, de Dieu, du diable...). Elles peuvent répéter la pensée du sujet (écho de la pensée), commenter ses actes ou encore lui donner des ordres (hallucinations impérieuses, syndrome d'influence). Il n'y a pas d'objectivation claire dans le monde extérieur (pas de caractère de sensorialité, ni de spatialité). Elles sont perçues comme des phénomènes intrapsychiques étrangers au sujet, sous forme de voix intérieures, de murmures intrapsychiques.

Le patient présente un défaut d'attribution de ses pensées à lui-même, c'est-à-dire qu'elles sont considérées comme extérieures et imputées à autrui : impression de vol, de divulgation, d'anticipation, de transmission de la pensée, de pensées imposées. Ces caractéristiques sensorielles entraînent une conviction forte avec un retentissement émotionnel qui est très variable d'un patient à l'autre (jusqu'au passage à l'acte).

De fait, le patient halluciné présente une modification de comportement plus ou moins importante comme des attitudes d'écoute, une plus grande distractibilité, l'utilisation de moyens d'évitement ou de protection auditive (écouteurs, augmenter le volume de la télévision, se concentrer sur une tâche, se boucher les oreilles). Le patient peut soliloquer en réponse aux hallucinations (à l'origine d'un dialogue hallucinatoire).

La prescription régulière et au long cours d'antipsychotiques permet de contrôler et dans la plupart des cas de faire disparaître ce symptôme.

Cependant, nous constatons que 25 à 30 % des patients présentent des HAV persistantes malgré un traitement antipsychotique bien conduit.

La symptomatologie hallucinatoire acoustico-verbale résistante est définie par la présence d'HAV tous les jours sans rémission malgré un traitement antipsychotique à dose adaptée pendant au moins 3 mois et bien conduit (bonne observance) (d'après Brunelin 2012).

Cette situation est bien évidemment responsable d'une grande détresse psychique chez les patients qui peut se caractériser par de l'irritabilité, de l'agressivité ou des angoisses massives, mais aussi un handicap fonctionnel induisant souvent un isolement social (impossibilité de tenir une conversation, difficulté de lecture ou d'écriture, compréhension des consignes au travail ou dans les moyens de transport....) et enfin, des pertes de contrôle responsables de passages à l'acte auto et hétéro-agressifs, allant jusqu'au suicide (Shergill 1998).

B – HALLUCINATIONS DANS LA SCHIZOPHRENIE

B – 1 : Etiopathogénie des HAV

B - 1 - a : Structure cérébrale

L'IRM par diffusion et les techniques d'analyse de plus en plus sophistiquées ont permis d'examiner les connexions entre différentes régions cérébrales chez les patients présentant des hallucinations (Hubl 2004 et Shergill 2007).

Une revue de la littérature montre une diminution du volume de la substance grise dans le lobe temporal et une tendance significative à la diminution apparente du volume du gyrus temporal supérieur gauche (GTS) chez les patients schizophrènes présentant des HAV, proportionnellement à leur sévérité (Barta 1990, Flaum 1995).

Plus récemment, des études portant sur les HAV de manière générale ont rapporté des associations entre la gravité des HAV et des réductions de volume du gyrus de Heschl gauche (cortex auditif primaire) (Sumich et al., 2005), de la partie antérieure du GTS gauche ainsi que du gyrus temporal moyen (GTM) (Onitsuka et al., 2004).

Une analyse des études s'intéressant aux régions d'intérêt dans la schizophrénie a souligné l'implication majeure du GTS, le plus souvent caractérisée par des réductions de

volume (Sun 2009). Cette analyse a également montré un lien entre les changements physiopathologiques dans le GTS et le développement des hallucinations chez les patients atteints de schizophrénie, en particulier du côté gauche.

Contrairement aux résultats précédents, d'autres études n'ont pas montré de modification du volume de la substance grise entre patients hallucinés et non hallucinés ou encore en comparaison avec des témoins sains dans le GTS (Delisi 1994).

Deux autres études ont montré, au contraire, une augmentation du volume temporal gauche en corrélation avec la sévérité des HAV (Shin 2005).

Cependant toutes ces études montrent l'implication d'autres régions cérébrales non sensorielles.

On a observé des réductions de volume d'autres régions corticales (Shin 2005) mais aussi des majorations de volume notamment dans les régions frontales (l'atteinte du cortex préfrontal droit est d'intérêt car il participe aux interactions fronto-temporales dans la perception auditive volontaire (Silversweig 1998)), les régions sous-corticales ou encore le cervelet (Mondinos 2009).

Une petite étude de Neuckelmann (2006) implique également le thalamus gauche et le cervelet. Les atteintes préfrontale et cérébelleuse peuvent être associées à des déficiences dans la surveillance, la conscience et la volonté de la parole interne.

En conclusion, nous sommes en mesure de constater une discordance des résultats sur les corrélations anatomiques ne permettant pas d'identifier clairement une zone anatomique.

Dans toutes les études portant sur la corrélation entre le volume de matière grise cérébrale et la gravité de HAV, on constate une forte implication du GTS gauche (y compris le gyrus de Heschl) montrant un volume de matière grise (VMG) réduit associé à une plus grande sévérité des HAV.

Dans le lobe temporal droit, on retrouve également une association entre un VMG réduit et une plus grande sévérité des HAV, mais moins significative (Mondino 2012).

L'implication du GTS gauche suggère une anomalie fonctionnelle du système cérébral du langage.

B - 1 - b : Fonctionnement cérébral

La détection d'anomalies fonctionnelles cérébrales lors d'HAV a été étudiée par les techniques de neuro-imagerie fonctionnelle.

Deux premières études par tomographie ont examiné les rapports entre différents symptômes dans la schizophrénie et l'activité cérébrale de repos chez le patient schizophrène : la

première a mis en évidence une augmentation de l'activité cérébrale chez les patients souffrant d'HAV dans les régions hippocampiques par augmentation du débit sanguin dans cette région (Musalek 1989). La seconde montre une activité majorée du lobe temporal moyen gauche impliqué dans l'audition et le langage, mais également souligne une interaction entre différentes régions du cerveau dans la production de la symptomatologie schizophrénique (Liddle 1992).

Au contraire, il a été constaté une diminution de l'activité cérébrale des régions auditives primaires bilatérales et de l'aire de Wernicke bilatérale chez les patients schizophrènes hallucinés, ainsi qu'une corrélation positive entre la fréquence des hallucinations et l'activité métabolique du neostriatum et du cortex cingulaire antérieur (Cleghorn 1992).

Une étude de 1993 visait à analyser l'occurrence des HAV par la tomographie d'émission monophotonique (TEMP) sur des patients hallucinés. Les résultats montrent une augmentation significative de l'activité cérébrale dans la région de Broca (BA 44) ainsi qu'une augmentation moindre et non significative dans le cortex temporal gauche et le cortex cingulaire antérieur. Du fait de l'implication de l'hémisphère cérébral gauche, ces résultats laissent suggérer aux auteurs un lien direct entre les régions de production de la parole, notamment interne par l'activation du gyrus frontal inférieur (GFI) gauche, et les HAV (McGuire 1993).

Une revue non exhaustive de la littérature sur l'activité fonctionnelle cérébrale rapporte divers résultats avec, principalement, une augmentation de l'activité du lobe temporal gauche (GTS et GTM) ainsi que du cortex auditif primaire gauche, mais implique également d'autres régions cérébrales comme le CCA et le GFI (Shergill 2000, Raij 2009).

L'étude de Raij en 2009 a mis en évidence par IRMf les liens entre l'activité cérébrale lors des hallucinations et un score de réalité subjective des HAV après chaque hallucination vécue via un écran. Il a montré un rapport important entre l'activité du gyrus frontal inférieur (GFI) bilatéral et les hallucinations, évoquant l'hypothèse que cette région serait un substrat perceptif de ce symptôme, mais également l'implication d'autres régions.

Woodruff (2004) évoquait une dysrégulation du réseau perception-production du langage par activation des aires du langage ainsi qu'une association entre les différentes dimensions caractéristiques des hallucinations et des réseaux cérébraux distincts.

Au total, les connaissances actuelles nous permettent de montrer l'implication d'un large réseau cérébral qui n'est pas encore clairement caractérisé. L'activation anormale des aires corticales langagières, à savoir le gyrus temporal supérieur, l'aire de Broca et l'insula, met en évidence une dysrégulation du réseau perception-production du langage susceptible d'expliquer les anomalies de perception (Woodruff 2004, Allen 2008). Une augmentation de l'activité des aires auditives impliquerait des traitements de perception mettant en jeu d'une part la remémoration en excès ou encore l'écoute issue de la production interne. D'autre part, l'hyper-

activation des aires frontales inférieures serait en rapport avec la production de parole intérieure. Autre point essentiel, la participation affective via les émotions joue un rôle majeur dans les HAV et est mise en évidence par l'activation de structures sous-corticales. Enfin, le dérèglement du cortex cingulaire antérieur, impliqué dans l'attribution d'un événement à soi ou à autrui, serait en partie impliqué dans le défaut d'attribution de la source du langage. Les HAV dans la schizophrénie sont associées à une perturbation fonctionnelle du traitement de la parole dans l'hémisphère gauche. Cette perturbation est liée à une compétition entre les discours externes et internes dans le cortex auditif chez les patients hallucinés. Enfin, la grande complexité caractéristique des HAV pourrait expliquer la diversité des régions cérébrales impliquées dans ce phénomène.

B - 1 - c : Physiopathologie

Les études anatomiques et fonctionnelles de neuro-imagerie ont permis d'élaborer des théories explicatives des HAV dans la schizophrénie.

Hyper-temporalité

La réduction du volume cérébral serait à l'origine d'une hyperactivité des neurones résiduels de la région concernée. Chez les schizophrènes, les anomalies structurelles anatomo-fonctionnelles entraîneraient une modification d'activité de repos du lobe temporal. Cette hyperactivité temporelle serait à l'origine de la production d'HAV à partir d'un seuil franchi. La diminution bilatérale du GTS conduit certains auteurs à la notion d'hypertemporalité latente (Hoffman 1997).

Déconnexion fronto-temporale

Des travaux ont mis en évidence, au cours d'une tâche de fluence verbale en TEP, que les schizophrènes activent normalement leur lobe frontal mais n'inhibent pas parallèlement leur lobe temporal gauche, du fait de l'anomalie du GTS. Les aires de perception auditive devraient être inactives puisque les sujets entendent leur propre production verbale, ce qui signifierait que les aires perceptives ne seraient pas informées du discours produit et seraient autonomes. Chez les sujets sains, les études montrent que lorsqu'ils parlent ou croient parler, le cortex temporal est inhibé mais s'active lors du discours lorsqu'il entend en même temps une voix étrangère ou qu'il croit étrangère (McGuire 1996). Dans le cadre de la production de la parole interne, cette

déconnexion entraînerait une hyperactivation des aires perceptives, responsable d'une non-reconnaissance de l'auto-génération de la parole donc à une perception de cette production comme une hallucination (Lawrie 2002).

D'autres études mettent en évidence une dysconnexion fronto-temporale : Ganguly (1997) montre une diminution du métabolisme de ces deux zones responsable d'une altération du traitement des informations chez les patients schizophrènes.

Latéralisation hémisphérique anormale

Diverses études ont mis en évidence une implication plus importante de l'hémisphère droit dans le traitement du langage chez les patients schizophrènes (Sommer 2001). Une étude de Barta (1997) tend à renforcer cette hypothèse en montrant la dominance hémisphérique inversée du planum temporal chez les patients schizophrènes.

A l'heure actuelle, les résultats des différentes études ne sont pas consensuels sur la dominance hémisphérique de l'activation cérébrale dans les HAV. Si d'une part on retrouve une hyperactivation hémisphérique gauche, d'autre part on retrouve une latéralisation hémisphérique du langage plus faible chez les patients hallucinés réalisant des tâches cognitives impliquant de manière plus importante l'hémisphère droit (Sommer 2008). Cette moindre latéralisation pourrait être la conséquence d'un mécanisme compensatoire secondaire au déficit d'activation de l'hémisphère gauche ou être le résultat d'une hyperactivité intrinsèque de l'hémisphère droit.

Notion de réseau par défaut

C'est un ensemble de régions cérébrales qui semblerait actif au repos mais se désactiverait lors de tâches cognitives. Elles représenteraient le monologue interne, le soi autobiographique, la pensée spontanée ou encore la mentalisation du passé pour mieux construire l'avenir (Fox 2007).

Dans la schizophrénie il a été montré une diminution de désactivation du réseau par défaut lors de la réalisation de tâches cognitives par rapport aux sujets contrôles, avec pour conséquences un lien possible avec l'hypofrontalité fonctionnelle observée, par moindre activation du réseau de tâche (Harrison 2007). D'autre part, ce défaut de désactivation semblerait rendre floues les limites entre l'environnement extérieur et le soi, avec un probable retentissement sur la symptomatologie positive chez les schizophrènes. Les récents travaux d'IRMf ne permettent pas clairement d'étayer cette hypothèse fonctionnelle à l'heure actuelle.

Au total, nous pouvons interpréter différemment les résultats de neuro-imagerie en rapport avec les hypothèses neuro-fonctionnelles proposées. Ces hypothèses permettraient de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la schizophrénie mais également dans la survenue d' HAV. Cependant, dans ces études il semble difficile de distinguer l'activité liée au phénomène hallucinatoire propre de celle liée à la condition de repos dans laquelle sont placés les sujets.

Il semble nécessaire de développer les résultats des études d'activités cérébrales mesurées chez les schizophrènes hallucinés, lors de la réalisation de tâches cognitives.

B - 1 - d : Hallucinations et Activité cognitive

Les résultats précédents mettent en évidence l'existence d'un substrat cérébral dans le phénomène de perception des HAV. Les prochains paragraphes vont tenter d'expliquer les mécanismes en cause dans le déclenchement des HAV et la différence entre schizophrènes hallucinés et non hallucinés, en identifiant les différences de mécanismes de traitement de l'information.

Traitement de la parole externe

Les études neuro-fonctionnelles impliquent le gyrus temporal supérieur au cours des HAV ainsi que dans la perception du langage externe. Plusieurs études ont évalué l'implication du GTS chez des schizophrènes hallucinés et non hallucinés, lors de l'écoute de la parole externe (Woodruff 1997, Plaze 2006). Les résultats ont mis en évidence une diminution d'activation du GTS gauche pendant l'écoute chez les patients hallucinés par rapport aux non hallucinés. Ces travaux ont permis de constater une diminution d'activation au niveau des aires auditives associatives BA 22 et BA 42 gauches, durant les périodes hallucinatoires. Cela suggère donc qu'il pourrait exister une compétition entre neurones impliqués dans l'écoute de la parole extérieure et des HAV. Ces études confirment donc l'implication du lobe temporal gauche lors d'HAV, le GTS gauche favorisant les pensées internes au détriment de la parole externe pendant le phénomène hallucinatoire (Ford 2009).

Au total, les divers auteurs ont démontré l'origine perceptive des HAV.

HAV et parole intérieure

- **Traitement de la parole intérieure**

McGuire (1996) a tenté de démontrer, en utilisant la TEP, une prédisposition aux HAV dans les anomalies de contrôle du langage verbal interne en comparant trois types de sujets présentant une tendance plus ou moins importante à être hallucinés (hallucinés/non hallucinés/contrôle) dans des tâches impliquant le langage intérieur (penser une phrase) ou l'image verbale auditive (penser que autrui dit...). Les résultats montraient des activations du GFI gauche et des désactivations au niveau de la jonction temporo-occipitale droite pour la production de la parole interne.

Cette étude suggère que ce n'est pas le discours intérieur qui serait défectueux (GFI) mais une dysactivation des aires impliquées dans l'origine et le suivi du discours, c'est à dire, le GTM gauche (perception de la parole) et l'AMS (planification motrice sous contrôle interne non guidée par les stimuli extérieurs).

- **Génération verbale en parole intérieure**

Certains auteurs ont tenté d'étudier la génération mentale de la parole en examinant la différence d'interactions et d'activations cérébrales chez des patients présentant des HAV et d'autres n'en présentant pas.

Une étude de Lawrie (2002), utilisant l'IRMf et un test de phrases incomplètes, a mis en évidence une diminution de connectivité fronto-temporale (corrélation réduite entre CPFDL gauche et GTS gauche) sans hypofrontalité chez les schizophrènes par rapports aux sujets contrôles. Cette corrélation était encore plus réduite chez les patients hallucinés.

Une étude de Shergill (2003) s'est intéressé au traitement de la parole intérieure chez des schizophrènes sujets aux HAV en examinant les zones d'activation du cerveau suite à la production d'un mot isolé en fonction du débit d'élocution (15, 30, 60 mots/min). Les schizophrènes hallucinés ont présenté des diminutions de capacité de modulation du cortex temporal en fonction de la demande, et les auteurs évoquent l'hypothèse d'une anomalie de la génération verbale de la parole intérieure plutôt que des anomalies de traitement de celle-ci.

- **Monitoring de la parole**

Enfin, des auteurs ont évoqué l'hypothèse d'un trouble du monitoring du soi verbal en rapport avec les HAV. Pour cela, les patients étaient soumis à l'écoute dans un casque de mots enregistrés de manières différentes (propre voix – propre voix déformée – voix étrangère (autrui) – et voix étrangère déformée). Les participants devaient indiquer la source de la voix entendue : soi – autrui – incertain.

Allen (2007) a mis en évidence par IRMf une augmentation d'activité du GTS lors de l'écoute de sa propre voix et que l'effet de la déformation de la voix impliquait le CCA chez les sujets sains et les schizophrènes non hallucinés, contrairement aux patients hallucinés. Le GTS gauche et le CCA fonctionneraient anormalement chez les patients hallucinés en perception de la parole, avec un plus grand nombre d'erreurs d'attribution appelées « biais d'externalisation ». L'origine des HAV serait liée à un trouble de mémoire de la source. Mechelli (2007) a montré que les patients hallucinés présentaient une augmentation de connectivité du GTS gauche (perception auditive) et du CCA (résolution des conflits) lors de l'écoute de leur propre voix comparée à celle d'autrui. Il met ainsi en avant l'idée d'anomalies d'évaluation de leur propre voix. Ces résultats permettraient ainsi de rendre compte de la sensorialité importante des HAV et des difficultés des patients à attribuer la source d'un stimulus.

Ces études démontrent des anomalies dans l'évaluation perceptive de la voix avec une dysconnection fronto-temporale chez les sujets hallucinés.

B – 2 : Théories explicatives des HAVs

Une revue de la littérature permet d'énoncer cinq grands modèles théoriques susceptibles d'expliquer ce phénomène hallucinatoire. La plupart de ces modèles avance un défaut d'attribution du langage intérieur que l'on peut assimiler à l'origine productive des HAV (hormis la théorie d'imagerie mentale trop vive).

L'imagerie mentale trop vive de Mintz et Alpert (1972) stipule qu'il existerait des représentations imagées auditives par rapport aux représentations mentales leur conférant alors une qualité perceptive qui pourraient être vécues comme des HAV.

Le modèle de Hoffman (1986) situe le déficit cognitif lié aux HAV au niveau de la planification du discours qui expliquerait les troubles de la parole chez les schizophrènes du fait de ces insertions verbales incontrôlées. Mais également, il existerait un trouble de la composante

mémoire de travail dans la perception de la parole, dont le postulat considère qu'une compréhension optimale de la perception a besoin de l'action.

Les troubles du monitoring de l'action de Frith (1992) : les symptômes schizophréniques s'expliqueraient davantage par un trouble de l'action que de la perception. Il propose ainsi l'hypothèse d'une dérégulation dans le système de contrôle des intentions et des actions pour expliquer pourquoi certaines personnes hallucinent. C'est la théorie du « self-monitoring defect » ou trouble du monitoring du soi.

Les troubles de l'attribution de l'action de Jeannerod (2003) proposent une autre explication de la confusion entre soi et autrui. De façon un peu différente de Frith, Jeannerod fait l'hypothèse qu'une déficience dans la reconnaissance de l'auteur de l'action serait sous-jacente au phénomène hallucinatoire (et aux autres symptômes positifs).

Les troubles de la mémoire de source de Bentall (1990) évoquent l'hypothèse qu'un trouble lié à la reconnaissance de l'origine d'un stimulus serait la cause des HAV. Les patients schizophrènes hallucinés auraient, selon ses travaux, tendance à attribuer une origine externe (dans le doute) à un événement interne (expérience sensorielle), secondaire à un déficit dans le monitoring de source (Bentall 1985). Dans cette étude, les auteurs montrent que les patients schizophrènes hallucinés ont obtenu un score moyen plus élevé de détection de signal alors qu'il était absent. Bentall et Slade mettent en évidence l'existence d'un défaut d'attribution en faveur de la détection de sources externes chez les patients présentant des HAV dont la sensibilité à l'environnement sonore serait accrue, notamment dans les conditions incertaines.

La mémoire de source est la capacité métacognitive à se souvenir de qui a fait l'action (soi vs. autrui) et de quelle façon l'action a été produite (externe vs. interne). D'après ce modèle, les traces de mémoire de source externe ont davantage de qualités perceptives, spatiales et affectives que les traces de mémoires de source interne qui elles, au contraire sont davantage associées aux opérations et aux efforts cognitifs qui leurs sont associés.

Il existe trois types de mémoire de source qui peuvent être respectivement évalués par trois paradigmes (Franck, 2003 ; Seal & McGuire, 2004).

- Mémoire de source externe : discrimination d'items de deux sources externes (écouter - écouter)
- Mémoire de source interne : discrimination d'items de deux sources auto-générées (dire à voix haute - penser)

- Monitoring de réalité : discrimination d'items de deux sources génératrices l'une externe (autrui) et l'autre interne (écouter - dire)

D'après Johnson (1993) le "source monitoring" comprend un ensemble de processus métacognitifs permettant d'effectuer ces attributions de source, capacité pouvant être altérée. Un protocole d'évaluation du suivi de source comprend deux phases :

- une phase consistant en la génération d'un mot soit par l'expérimentateur (écouter) soit par le sujet (dire/penser) par voie auditive ou visuelle,
- une phase suivante dont l'objectif est de déterminer l'origine du mot (pensé, entendu, vu, imaginé) qui a été associé, le délai entre les deux phases étant variable de quelques minutes à plusieurs jours.

Dans une étude Bentall (1990) met en évidence une dysrégulation dans le monitoring de réalité chez des patients schizophrènes. Il constate des difficultés de discrimination de stimuli venant d'une source interne de ceux issus d'une source externe, la parole intérieure étant attribuée aux HAV. Il évoque ainsi un biais d'externalisation (tendance à attribuer leur propre production à un agent extérieur). Ce biais est d'autant plus important que l'effort cognitif est important (Bentall, Bakers 1991).

Une revue non exhaustive de la littérature retrouve un certain nombre d'études comportementales mettant en évidence un défaut d'attribution de l'action et un biais d'externalisation chez les patients schizophrènes, particulièrement s'ils sont hallucinés (Franck 2000, Woodward 2007, Stephane 2010). Ces troubles seraient en rapport également avec l'effort cognitif et le contenu émotionnel (Costafreda 2008). Les études ont donc mis en avant la perturbation du traitement de l'information liée à la production du langage (intérieur ou oral) et suggèrent que les schizophrènes hallucinés ont tendance à mal attribuer la source d'un événement langagier (Ditman 2005). Ces études mettent en avant un biais cognitif, c'est à dire une préférence à traiter certaines informations par rapport à d'autres.

Il est à noter que ce modèle présente des limites. Tout d'abord il ne permet pas de déterminer l'origine du trouble en tant que tel car soit le processus est directement impliqué dans le phénomène hallucinatoire, soit il s'agit d'une anomalie plus générale concernant l'encodage ou l'évocation mnésique (Franck 2003). Ensuite, le concept de mémoire est à remettre en question car les HAV sont en rapport avec de mauvaises attributions, le patient étant capable de déterminer le début et la fin de celles-ci. Enfin les travaux de Laroi (2006, 2007) exposent le fait qu'une HAV n'a pas besoin d'être attribuée à un agent extérieur pour être considérée comme telle, et remet ainsi en cause le monitoring de source. En effet, dans la plupart des études citées précédemment, la génération par soi est interne mais la production par autrui est orale et de ce fait implique des caractéristiques externes comme l'activation des organes sensoriels. Les

auteurs préconisent la prise en compte de deux paramètres dans le monitoring de source : le paramètre de génération soi/autrui et le paramètre de dimension interne/externe ainsi que des paramètres d'affect et d'intentionnalité.

Au total, il existerait un déficit cognitif de mémoire susceptible de favoriser l'apparition des hallucinations mais ne pouvant pas les expliquer. Les patients présenteraient donc un défaut d'attribution de source d'un événement ce qui mènerait à une confusion. L'existence d'un biais d'externalisation permet une explication partielle du phénomène mais reste cependant insuffisant (Seal, Aleman, & McGuire, 2004 ; Ditman, 2005).

Nous avons montré dans ce chapitre que les HAVs représentent un des symptômes principaux de la schizophrénie (80% des patients). Les travaux réalisés ces dernières décennies ont permis, à l'aide des techniques d'imagerie fonctionnelle, de mettre en évidence des altérations anatomo-fonctionnelles des aires langagières et associées responsables de dysrégulations qu'ont tenté de décrire différents modèles explicatifs. On va donc s'intéresser aux techniques principales de neurostimulation susceptibles d'agir sur les dysrégulations impliquées chez les schizophrènes hallucinés afin de tenter de les corriger face à l'échec des antipsychotiques dans 25 à 30 % des cas.

C – TMS ET SCHIZOPHRENIE

C - 1 : Description générale de la TMS

La technique de stimulation magnétique repose sur la loi d'induction électromagnétique découverte par Faraday en 1831 : L'application d'un champ magnétique très bref est capable d'induire un courant électrique dans un milieu conducteur situé à proximité du champ magnétique.

La première étude réussie de TMS est réalisée en 1985 par Anthony Barker à Sheffield, en Angleterre. Sa première application fut la démonstration de la conduction des potentiels d'action du cortex moteur à la moelle épinière.

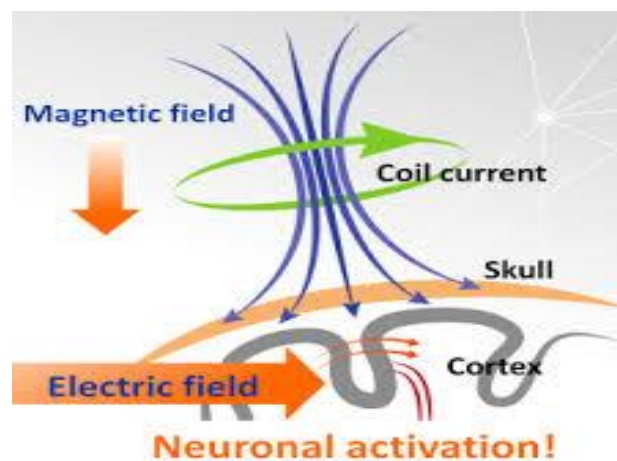
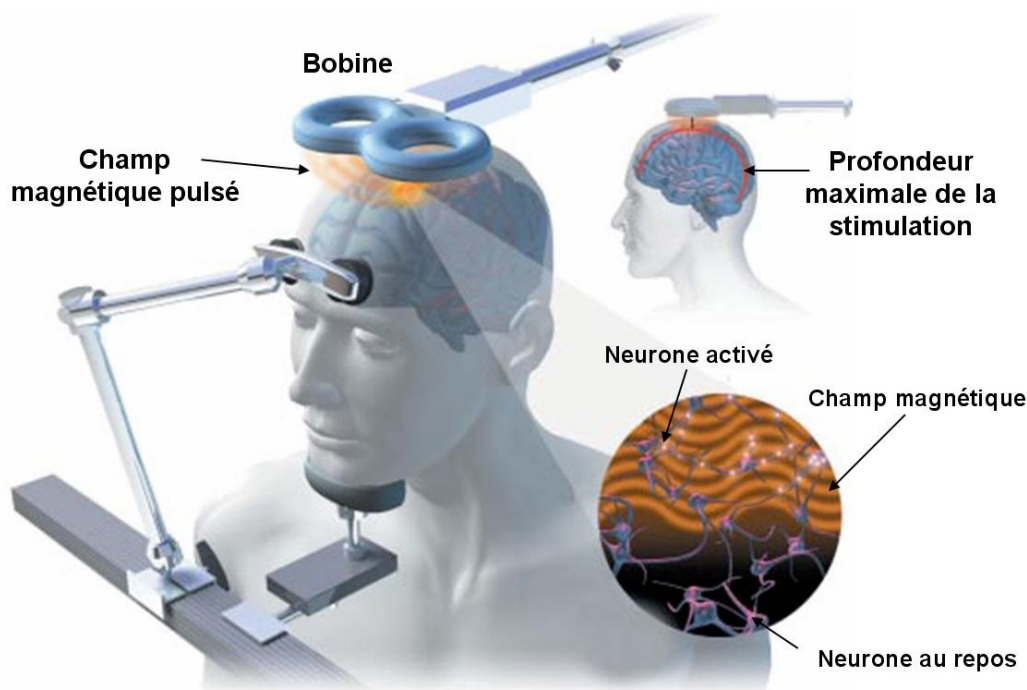


schéma simplifié de la loi de faraday utilisée dans la TMS

La Stimulation Magnétique Transcrânienne consiste à appliquer une impulsion magnétique (induite par un condensateur électrique) indolore sur le cortex cérébral à travers le crâne au moyen d'une bobine. La variation rapide du flux magnétique induit un champ électrique qui modifie l'activité des neurones situés dans le champ magnétique. À partir d'un certain seuil d'intensité, la modification rapide du champ magnétique induit localement une dépolarisation neuronale (potentiel d'action) des axones superficiels qui activent les réseaux neuronaux cérébraux sous-jacents ciblés.

Le principe de la stimulation magnétique Transcrânienne répétée (rTMS) consiste à émettre une série d'impulsions durant un intervalle de temps donné dans le but de modifier durablement l'activité de la région cérébrale visée. La région cérébrale d'intérêt nécessite un repérage anatomique précis par IRM fonctionnelle, un opérateur coordonne les sessions avec les différents paramètres dont il dispose: on parle de Neuronavigation.

Différents paramètres vont influencer sur les résultats notamment : l'intensité de la stimulation, la région cérébrale à stimuler, la fréquence des trains d'impulsions délivrés, le nombre de trains de stimulation et leur durée.



La TMS en pratique clinique

La fréquence des trains d'impulsions joue un rôle essentiel sur le plan thérapeutique en fonction de l'effet recherché sur la région cérébrale ciblée. On considère en effet que toutes stimulations à des fréquences supérieures à 5Hz sont excitatrices contrairement aux fréquences inférieures à 5Hz qualifiées d'inhibitrices (Siebner et Rothwell, 2003).

Notons enfin l'implication de nombreux autres facteurs liés au positionnement du matériel et du patient, de la variabilité inter et intra individuelle, ainsi que les conséquences des traitements pharmacologiques et des maladies sur la plasticité neuronale. L'âge, le sexe et le profil génétique sont susceptibles de moduler la réponse de la rTMS (Lefaucheur 2011, 2014).

Plusieurs travaux, dont ceux de Lefaucheur (2012) ou encore Strafella (2003), ont mis en évidence un "effet réseau" cérébral du fait des propriétés neuro-anatomiques des neurones mais aussi des interconnexions entre les différentes structures (inter-neurones, fibres de projections, plasticité synaptique).

De nombreux travaux ont mis en évidence une persistance des effets biologiques synaptiques suite à une session de stimulation. Ces résultats ont conduit de nombreux auteurs à promouvoir des protocoles avec des séances répétées (Baeken, 2013). Ces effets biologiques dépendent de la fréquence de stimulation responsable de la modification d'excitabilité du cortex et donc de la libération de certains neuromédiateurs mais aussi de facteurs neuro-protecteurs.

Ainsi, dans la schizophrénie par exemple, la stimulation basse fréquence au niveau du Cortex Temporo-Pariétal Gauche (CTPG) permet d'avoir une action inhibitrice sur la production d'HAVs.

C - 2 : Résultats sur les HAVs dans la Schizophrénie

Une revue de la littérature montre les travaux de divers auteurs visant à démontrer une efficacité potentielle de la rTMS basse fréquence au niveau du cortex temporo-pariétal gauche sur les hallucinations auditives résistantes aux traitements antipsychotiques (Hoffman 1999).

On retrouve des résultats divergents selon les études sur l'efficacité de la rTMS dans la prise en charge des HAV pharmaco-résistantes.

Cependant, diverses méta-analyses ont montré une efficacité modérée à importante de cette technique de neurostimulation sur la région temporo-pariétale gauche avec une taille de l'effet allant de 0,4 à 1 selon les publications (Aleman 2007; Tranulis 2008; Freitas 2009; Slotema 2010 et 2012, Demeulemeester 2012).

Par exemple, la méta-analyse de Freitas (2009) révèle un effet significatif, robuste et soutenu de la stimulation du cortex temporo-pariétal gauche sur les HAV chez les patients recevant une stimulation active, et ce malgré une hétérogénéité des études. Il met également en évidence une amélioration globale de la symptomatologie dans la schizophrénie (symptômes positifs et négatifs). La méta-analyse de Slotema (2012) met en évidence une amélioration des HAV post stimulation [taille moyenne pondérée de l'effet dans la région temporo-pariétale gauche de 0,44 (IC à 95% 0,19 à 0,68)] qui persiste à 1 mois après le protocole, bien qu'elle soit diminuée [0,40 (IC à 95% 0,23 à 0,102)]. Les auteurs évoquent la possibilité d'indiquer des séances complémentaires d'entretien ou de consolidation, mais aucune recommandation sur une éventuelle procédure n'a été proposée à l'heure actuelle.

Une revue plus récente de la littérature retrouve les mêmes résultats sur la taille de l'effet de la rTMS à 1Hz sur la région temporo-pariétale gauche. Cependant les auteurs constatent une taille de l'effet plus faible de 0,21 et non significative sur la symptomatologie positive globale (Slotema 2014).

Au total, si les premières recommandations sur cette technique de neurostimulation émettent un niveau de grade A dans la prise en charge d'HAV pharmaco résistantes (Lefaucheur, 2011), les recommandations européennes classent la rTMS basse fréquence au niveau du cortex temporo-pariétal gauche en grade C comme traitement complémentaire d'appoint aux antipsychotiques dans cette indication (Lefaucheur 2014).

Enfin, une étude de Brunelin (2006b) s'est intéressée au déficit en mémoire de source et rTMS chez des patients schizophrènes hallucinés pharmaco-résistants. Ils ont cherché à étudier la relation entre les améliorations des HAV et le suivi des performances de la mémoire de source après traitement par rTMS. Vingt-quatre droitiers ont été randomisés en aveugle en 2 groupes rTMS Sham et rTMS 10.0001-Hz sur le cortex temporo-pariétale gauche et ont effectué 2 tâches de mémoire de source nécessitant la discrimination entre les mots « silencieux » et lus ou entendus avant et après les séances de rTMS. Comparé à la stimulation factice, le groupe actif a montré une amélioration significative des HAV. Les performances de mémoire de source et les améliorations des HAV ont tendance à être corrélées, ce qui soutiendrait une relation spécifique entre l'agnosie autooétique et les hallucinations auditives.

Comme nous l'avons évoqué dans le chapitre précédent, les HAV sont des symptômes fréquents, en général bien contrôlés par les Antipsychotiques chez 75% des patients. Les patients présentant des hallucinations pharmaco-résistantes présentent une altération significative de leur qualité de vie et de leur fonctionnement global. Nous disposons actuellement de techniques de modulation focale de l'activité des régions cérébrales dysfonctionnelles comme la TMS. Cependant cette dernière présente des inconvénients qui limitent son utilisation et son efficacité. En effet, le matériel reste couteux et nécessite un plateau technique important (plateau IRM, opérateur formé et Neuronavigation). D'autre part, l'effet de la stimulation reste limité avec une diminution dans le temps des effets et qui peuvent persister jusqu'à 3 mois. Enfin, la stimulation d'une région unique à la fois limite la prise en charge plus générale de la symptomatologie dans la schizophrénie. Ces arguments justifient que l'on s'intéresse à une technique de neurostimulation plus récente et au caractère encore exploratoire qu'est la stimulation transcranienne à courant continu (tDCS) dans la prise en charge d'HAV pharmaco-résistante des schizophrènes.

II – JUSTIFICATION DE L'ETUDE

A - HISTOIRE DE LA TDCS

A - 1 : De l'antiquité à la découverte au 18ème siècle

Les premiers phénomènes électriques connus à des fins médicales remontent à l'Egypte antique, où l'homme utilisait l'organe électrique des poissons chats (illustrés sur des bas-reliefs environ 2400 ans avt J.C).

Les traces écrites utilisant une thérapie par courant électrique datent du règne de l'empereur romain Claude vers l'an 45, dont son médecin attitré Scribonius Largus (Largus 1529) utilisait les poissons torpilles à des fins thérapeutiques antalgiques. On retrouve des traces de cette utilisation chez les grecs. (Galvani 1997).

Au 18ème siècle, Marat en 1748 (Marat 1784) puis Galvani (Galvani 1791) et Volta (1792) expérimentent l'électricité sur l'animal puis sur l'homme permettant d'initier les premières applications cliniques. En 1804 Aldini (Bourguignon 1964) parvient à traiter un patient mélancolique par courant électrique, après des expérimentations sur des cadavres 2 ans auparavant (Aldini 1804).

Le 19ème siècle est marqué par les travaux de Bartholow (USA), Sciamanna (Italie) ou encore Alberti (Argentine) (Zago 2008).

A - 2 : Du déclin transitoire à la recherche moderne

Le désintérêt pour la stimulation directe par courant continu (tDCS) s'explique dans les années 1930 par l'éclosion de l'électro-convulsivothérapie et les travaux de Bini et Cerletti.

Dans les années 1960 la technique va connaître un bref regain d'intérêt avec les travaux de Bindman, Redfearn et Lippold en 1962 qui mettent en évidence une excitation prolongée au niveau cortical après stimulation électrique chez le rat. Puis en 1964, après une étude sur la psychologie de patients dépressifs, ils observent une amélioration de la symptomatologie dépressive grâce à la TDCS chez certains patients qui demandent des séances complémentaires (les effets étant transitoires). Devant ce constat ils réaliseront une étude sur 29 patients dépressifs chroniques qui n'avaient pas répondu aux traitements usuels. Les électrodes négatives étaient placées sur le genou droit et les électrodes positives sur les sourcils délivrant un courant positif de 20 à 250 μ A. Le traitement a été administré pendant plusieurs heures par

jour pendant des périodes allant jusqu'à six mois et à des fréquences jusqu'à cinq fois par semaine. 13 patients ont eu une amélioration de l'humeur (Redfearn, Lippold 1964).

DJ. Albert, démontre que la TDCS affecte les fonctions cérébrales par modulation de l'excitabilité neuronale au niveau cortical. En effet, une stimulation cathodique sur le cortex médial d'un rat entraîne une abolition de sa mémoire alors que la stimulation anodique de cette même région la consolide (Albert 1964 a et b).

Un nouveau coup de frein va mettre de côté cette technique, avec l'apparition de nouvelles molécules (psychotropes), qui est abandonnée.

Ces dernières années la TDCS connaît un regain d'attractivité grâce à l'évolution des neurosciences et leur intérêt pour la compréhension des bases de fonctionnement du cerveau ainsi que les applications thérapeutiques qui en découlent. Les avancées techniques telles que la Stimulation magnétique transcranienne (TMS) et L'IRM fonctionnelle ont contribué à cet essor.

Enfin, l'absence d'effets indésirables majeurs, la facilité d'utilisation, des protocoles de sécurité appropriés ainsi que l'absence de neurotoxicité (pas d'élévation du taux d'énolase neuronale (Nitsche 2001)) sont des facteurs complémentaires et prépondérants à ce retour au premier plan.

B - PRINCIPES DE LA TDCS

La TDCS est une technique de stimulation cérébrale, non invasive, à l'aide d'un courant électrique de faible intensité (1 à 2 mA), dispensé de manière continue, entraînant une modification de l'excitabilité des neurones corticaux (sans induire de potentiels d'action à la différence de la TMS). Le courant électrique étant délivré au niveau du scalp via des électrodes de l'anode vers la cathode.

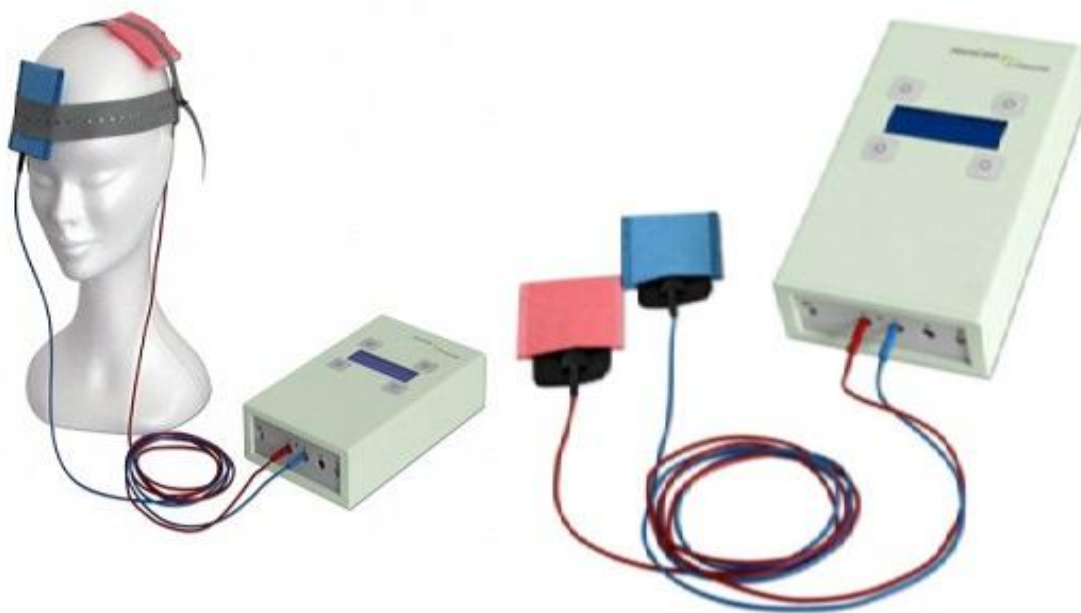
B - 1 : Matériel NeuroConn

Cet appareil de fabrication allemande a été choisi du fait de son utilisation dans différentes études antérieures et est reconnu comme matériel de qualité.

NeuroConn va permettre de délivrer un courant continu de faible amplitude, tout au long de la séance, qui va circuler de l'anode (+) vers la cathode (-) qui sont toutes deux raccordées au DC Stimulator. Pour augmenter le confort pendant la séance en limitant notamment les sensations désagréables que peut percevoir le patient mais également pour rendre les modes de stimulation indiscernables, le courant délivré en début de séance va augmenter de manière progressive jusqu'à son intensité maximale (fade in 30s). En fin de séance, le courant est également diminué progressivement (fade out 30s).

L'avantage de cet appareil est la possibilité de bénéficier d'un mode dit « classique » afin de réaliser des séances de tDCS et un mode dit « Study » qui permettra de déterminer un protocole en double aveugle par système de codage, idéal dans la réalisation d'essais cliniques comparant des séances actives versus des séances de stimulation factices.

Notons que dans le cadre de notre étude pilote nous utiliserons un casque EEG afin de faciliter le repérage des zones cérébrales à stimuler notamment la jonction temporo-pariétale gauche dont le repérage par mesure à l'aide d'un mètre est synonyme de prolongation de l'étape préparatoire d'une vingtaine de minutes.



B – 1 – a : Matériel à disposition

La mallette à notre disposition et fournie avec l'appareil comprend respectivement :

- 1) Eponges : Rose pour l'anode, Bleue pour la cathode
- 2) NaCl 0,9% : permet d'augmenter la conduction et diminuer l'impédance
- 3) Couvercle pour faire tremper les éponges
- 4) Mètre : permet de déterminer l'emplacement des électrodes précisément sur le scalp
- 5) Electrodes : diffusent le courant électrique de l'anode vers la cathode
- 6) Câble de connexion : Connecte le DC Stimulator aux électrodes
- 7) Fixe sangles : Permet le maintien des sangles entre elles
- 8) Sangles : Permet le maintien des électrodes en place
- 9) Feutre : Permet de noter les zones crâniennes où l'on pose les électrodes (optionnel)

- 10) Chargeur : voyant vert constant indique 100% de charge. Bouton « discharge » permet de décharger l'appareil
- 11) DC Stimulator
- 12) Manuel : En Anglais

B - 1 - b : Protocole de préparation

Il se déroule en 7 étapes décrites brièvement dans l'annexe 1. La durée de ce protocole décrit dans le manuel est d'une vingtaine de minutes comme expliqué précédemment mais considérablement raccourci par l'emploi du casque EEG.

Des points importants sont à signaler dans ce protocole, notamment le positionnement confortable du patient, l'information sur le déroulement de la séance, l'importance de l'utilisation du NaCl 0,9% (éviter les dermabrasions).

B - 2 : Déroulement des séances

B - 2 - a : Installation

Chaque séance se déroule dans une pièce dédiée au soin réalisé (chambre du patient, autre), au calme. Le patient est installé confortablement dans un fauteuil ou sur son lit. Le déroulement de la séance est rappelé lors des premières séances puis à la demande du patient afin de le rassurer si nécessaire. La surveillance est permanente durant toute la séance pour s'assurer du bon déroulement de celle-ci en termes de sécurité, positionnement des électrodes et de confort du patient.

B - 2 - b : Electrodes

Nous disposons de 2 électrodes, l'anode (excitatrice) et la cathode (inhibitrice), placées dans des éponges préalablement imprégnées de solutions salines (sérum physiologique) pour assurer une bonne conductivité sur le scalp, et maintenues et placées à l'aide d'une chaussette adaptée.

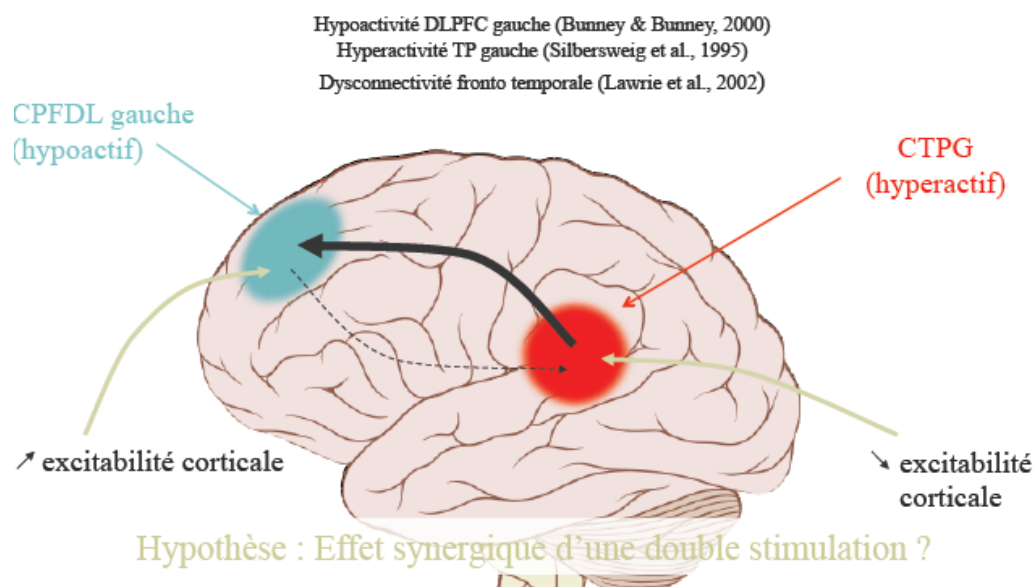
Ce placement n'est pas aléatoire, il répond au système international 10-20 EEG, outil essentiel de repérage anatomique des zones cérébrales à stimuler, en raison de la faible précision des protocoles et de la taille des électrodes (de 25 à 35 cm²). En effet, la suppression des effets de la TDCS a été mise en évidence si les électrodes sont déplacées au cours de la séance (Redfearn 1964). Fregni (Fregni 2005) a démontré la suppression des effets sur la

mémoire de travail en déplaçant l'anode du cortex préfrontal dorsolatéral (CPDL) gauche F3 vers la Mastoïde gauche (M1), d'où un caractère site dépendant. Des études sur l'apparition de phosphènes par TDCS montrent la seule implication du cortex occipital, (Antal 2004).

Cependant, la plupart des auteurs relatent la possible influence de la stimulation de la région ciblée sur les régions annexes voir à distance, ce qui nécessiterait des études ultérieures. Par exemple, on retrouve des résultats en faveur de cette hypothèse dans une étude de Boros dans laquelle la stimulation du cortex prémoteur influe sur l'excitabilité intra-corticale du cortex moteur primaire ipsilatéral, ce qui implique une inter connexion étroite entre ces deux régions. De manière plus large, la TDCS peut induire des changements dans les aires corticales à distance de la zone stimulée (Boros 2008).

Le placement des électrodes et leur usage emploie des termes spécifiques qu'il convient de préciser. En effet, on utilise deux types de montages :

- Bicéphalique, avec 2 électrodes sur le scalp, le plus utilisé, qui présente l'avantage considérable de moduler l'activité de 2 régions cérébrales simultanément si nécessaire. Pour l'illustrer l'étude de Brunelin (Brunelin 2012) montre que la stimulation par l'anode (excitatrice) au niveau du CPFDL gauche agit sur la symptomatologie négative, et la cathode (inhibitrice) en regard de la jonction temporo-pariétale gauche réduit considérablement les Hallucinations acoustico verbales (HAV) dans la schizophrénie (cf schéma ci-dessous). Ceci est d'autant plus intéressant car l'utilisation de la TMS n'offre la possibilité de stimuler qu'une seule région à la fois, et, dans le cas de la schizophrénie, la symptomatologie négative ne peut être prise en charge que si le patient ne présente pas ou peu d'HAV (le risque étant la majoration des HAV lors de la stimulation).



- Monocéphalique avec une seule électrode sur le cuir chevelu, l'autre étant placée à distance. Ce dispositif est justifié par certains auteurs afin de limiter certains facteurs de confusion potentiels (action sur les régions adjacentes à la zone stimulée) et ainsi avoir un résultat précis de l'efficacité de la stimulation sur la zone étudiée. Mais ce montage présente l'inconvénient de dériver une partie du courant, comme expliqué précédemment, et donc un risque accru de stimulation insuffisante voir inefficace.

Ensuite, il convient d'explicitier les termes fonctionnels utilisés par les auteurs dans les différentes études sur la TDCS pour définir les électrodes. On parle « d'électrode de stimulation » pour désigner l'électrode active (dont les effets vont constituer le résultat principal de l'étude). « L'électrode de référence » est qualifiée « de neutre » mais ne présente pas d'absence d'activité et implique que dans l'étude les modifications d'excitabilités sous cette électrode ne sont pas considérées. De ce fait, l'activité de cette électrode, pouvant moduler certaines zones reculées du cortex, peut être problématique et ainsi être source de facteurs de confusion dans certaines études.

Il est important de se concentrer sur la taille des électrodes. Dans la majorité des études on utilise des dispositifs de 25 à 35 cm². Si on diminue la surface de l'électrode cela va permettre une meilleure focalisation cérébrale et une modulation d'excitabilité efficace mais cela implique une densité de courant maintenue constante (Nitsche 2007). Cependant, de plus petites électrodes peuvent entraîner des différences qualitatives dues à une déviation du courant au niveau du cuir chevelu ainsi qu'à un effet antagoniste au champ électrique en bordure des électrodes (Roth 1994). Boros a montré que pour le cortex moteur, une électrode plus petite module l'excitabilité corticale de manière similaire à une électrode plus grande, mais les effets sur l'inhibition et la facilitation intra-corticale ont été supprimés et que la variabilité des effets était plus grande (Boros 2008). D'autres études ont démontré l'intérêt d'augmenter la surface de l'électrode de référence pour la rendre inerte d'un point de vue fonctionnel au niveau cortical (Nitsche 2007), (Knoch 2007).

Enfin, Une étude comparative des différents montages en tDCS a montré que les montages bi-céphaliques étaient efficaces, contrairement aux montages mono-céphaliques qui n'étaient pas plus efficaces qu'une stimulation factice (Mahmoudi et al., 2010).

B – 2 – c : Intensité de courant délivré

Les études utilisent en général un courant d'intensité comprise entre 1 et 2 mA ce qui rapporte à une densité de courant délivré (intensité du courant rapportée à la surface de l'électrode) de 0,029 à 0,080 mA/cm² au contact du cuir chevelu (tableau 1 Nitsche 2008).

L'intensité de courant délivrée va dépendre, comme nous l'avons vu précédemment, de certains facteurs « ajustables ou modifiables » d'une part :

- La surface des électrodes : plus leur surface augmente, plus la densité de courant diminue.
- La densité de courant : qui est fonction de l'intensité initiale et de la surface des électrodes.
- La focalisation du courant : qui dépend, comme vu précédemment de la surface des électrodes, mais également du positionnement (céphalique ou non).
- Interface électrode/tissu cutané : En effet l'éponge doit être imbibée de solution saline pour permettre une meilleure conductivité.

D'autre part, elle va dépendre du sujet lui-même (donc non modifiable) notamment :

- via les propriétés anatomiques et électro-physiologiques des tissus (peau, tissu cérébral, vaisseaux...) : Roth évoque l'implication des propriétés intrinsèques des canaux sodiques neuronaux, l'orientation et le trajet des axones ainsi qu'une désadaptation d'impédance axone/dendrites (Roth 1994).
- Les éventuelles lésions cérébrales ou atteintes de la boîte crânienne.
- La pathologie dont souffre le patient. En effet, certaines affections neurologiques et psychiatriques modifient l'excitabilité corticale des régions concernées. Par exemple, une étude de Soubasi montre que dans la schizophrénie on retrouve une augmentation significative du seuil moteur de repos (RMTh) et du Stimulus maximal des potentiels évoqués moteurs (SI-max) du court abducteur du pouce, lors de séances de TMS en comparaison avec des sujets sains. Ces deux mesures sont des indicateurs de l'excitabilité neuronale. Il évoque également l'absence de différence entre les diverses formes de schizophrénies (Soubasi 2010).

Dans la dépression, on note une corrélation significative entre le degré de modulation inter-hémisphérique et la gravité du syndrome dépressif majeur indexé par le score de Beck lors de séance de TMS, comparativement aux sujets sains. Ces résultats sont compatibles avec la notion que les troubles de l'humeur sont associés à des mécanismes de commutation inter-hémisphériques lents (Bajwa 20008).

Autre exemple dans la fibromyalgie, où Mhalla montre que la fibromyalgie est associée à des déficits dans la modulation intra-corticale impliquant à la fois les mécanismes GABAergique et glutamatergiques et seraient liés à certains aspects de la physiopathologie de ce syndrome douloureux chronique (Mhalla 2010).

Enfin, il est nécessaire d'évoquer l'impact des traitements médicamenteux susceptibles d'apporter des modifications comme nous le verrons plus en détail dans le chapitre concerné. Notons simplement en exemple l'étude de Soubasi chez des patients schizophrènes qui montre une différence significative entre ziprasidone, olanzapine et quétiapine sur la modulation de l'excitabilité neuronale. Il conclut que les changements observés pourraient être interprétés comme des altérations primaires de l'excitabilité intra-corticale motrice suivies par des défauts d'inhibition corticale qui doivent être attribués à la schizophrénie, aux antipsychotiques ou l'interaction entre les deux facteurs (Soubasi 2010).

B - 2 - d : La durée de stimulation

La durée de stimulation permet la détermination de la densité de charge qui sera délivrée au patient. Celle-ci est fixée dans la plupart des études récentes en psychiatrie à 20 minutes. De plus, les patients présentent une très bonne tolérance pour la durée et la répétition des séances.

Dans la littérature ne sont pas réalisées d'études remettant en cause cette durée de stimulation et qui justifieraient l'utilisation de durées plus importantes dans la prise en charge thérapeutique des différentes pathologies concernées. Des travaux de Redfearn en 1964 sur la dépression avaient montré une moins bonne tolérance de la TDCS pour des durées de stimulation prolongées jusqu'à 8 heures, avec majoration d'effets indésirables (Redfearn 1964).

Par ailleurs, la majorité des études exploratoires sur les bases neurophysiologiques de la technique utilise des durées de stimulation inférieures à 15 min. Elles montrent une excellente tolérance avec de simples démangeaisons occasionnelles (Confère tableau 1 dans Nitsche 2008).

B - 2 - e : Nombre de séances

On ne retrouve pas dans la littérature d'études s'intéressant spécifiquement au nombre de séances à réaliser, que ce soit le nombre de sessions par jour comme le nombre de séances total.

Pour ce qui est du nombre de séances par jour, on retrouve surtout des protocoles avec des interventions biquotidiennes, dans le traitement des affections psychiatriques, ponctués par une amélioration clinique significative de la symptomatologie ainsi qu'une très bonne tolérance des patients. Dans le cas de la schizophrénie nous pouvons prendre l'exemple de l'étude de Brunelin qui montre l'amélioration des hallucinations résistantes avec 2 séances/jour de 20 min pendant 5 jours (Brunelin 2012). Mêmes résultats dans les études sur la dépression (Brunoni 2011 et 2012; Ferruci 2009a et b) où une amélioration de la symptomatologie est constatée.

Cependant d'autres études, notamment dans le traitement des dépressions utilisent des protocoles avec une session par jour.

Enfin, le nombre total de séance est variable selon les études. Dans les études en schizophrénie le schéma de Brunelin est le plus utilisé soit 2 séances par jour pendant 5 jours.

Dans les études sur la dépression on retrouve divers protocoles variant de 1 à 2 séances/jours et de 1 à 4 semaines soit 10 à 20 séances avec une bonne tolérance générale (confère tableau dans Kuo, Palaus , Nitsche 2014).

Notons que dans la démence et l'addiction, les protocoles vont de la simple session unique à des schémas à une séance par jour pendant 5 jours, avec des améliorations de la symptomatologie constatées.

C - MECANISMES D'ACTION CEREBRAUX

A l'heure actuelle la TDCS utilise les propriétés physiques électriques des électrodes qui délivrent le courant. D'un côté une Cathode qui est chargée négativement, qui va alors induire une hyperpolarisation membranaire neuronale en regard de la région stimulée et va par conséquent entraîner une baisse d'excitabilité neuronale (augmentation du potentiel de membrane de repos) donc va tendre à l'inhibition de sa fonction. Inversement, l'anode qui est chargée positivement et qui va induire une dépolarisation membranaire va favoriser l'excitabilité neuronale et stimuler la zone en regard de celle-ci. Nous pouvons ainsi expliquer ce phénomène par un simple schéma ci-dessous retrouvé dans la littérature (Utz 2010).

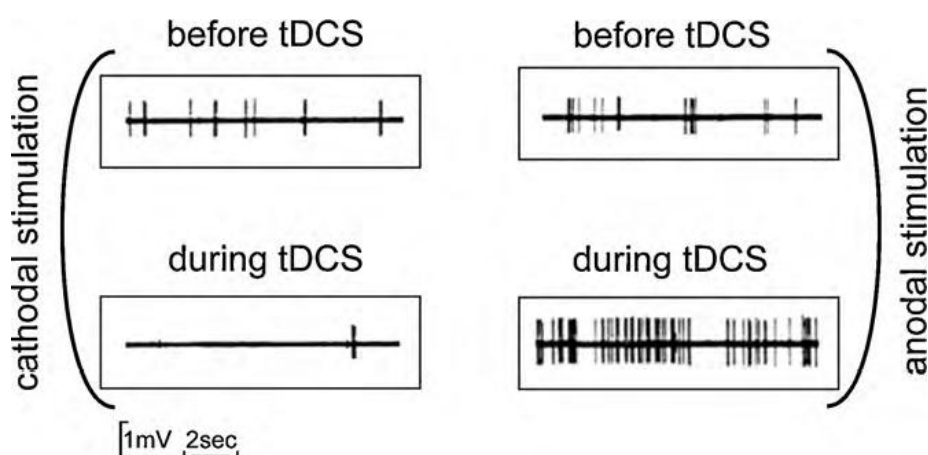


Illustration des mécanismes physiologiques d'une stimulation transcrânienne par courant continu anodique (à droite de la figure) et cathodique (à gauche de la figure), sur la décharge neuronale chez l'animal (d'après Bindman et al. 1964). La stimulation anodique augmente le nombre de décharges en diminuant le potentiel de repos membranaire, tandis que la stimulation cathodique diminue le nombre de décharges dans la zone stimulée en augmentant le potentiel membranaire de repos.

Les autres mécanismes éventuellement impliqués ne sont pas encore complètement mis à jour.

C - 1 : Modèles Animaux

Bien que les travaux sur la stimulation électrique soient anciens, les premières réponses sur les mécanismes d'action ont été apportées dans les années 60 par certains auteurs, notamment le phénomène de modification du potentiel de repos membranaire.

En effet, Terzuolo & Bullock (1956), Bindman, Purpura, Creutzfeldt... ont démontré les modulations de l'activité neuronale décrites ci-dessus sur des modèles animaux stimulés par l'intermédiaire d'électrodes en position épidurale ou intracérébrale.

Bindman démontre, plus spécifiquement, dans ses travaux des modifications prolongées de plusieurs heures de l'excitabilité des neurones, suite à une stimulation anodique d'une dizaine de minutes chez les rats (Bindman 1964).

Creutzfeldt va mettre en évidence une dimension spatiale neuro-anatomique (en plus de l'intensité de stimulation) dans la modification de l'excitabilité lors de ses travaux sur le cortex moteur profond des chats (la cathode l'active contrairement à l'anode) (Creutzfeldt 1962). Purpura et McMurtry 1965 décrivent des effets opposés dans les couches corticales superficielles observées soulignant le fait que les effets de la stimulation DC dépendent de l'interaction entre la direction du flux électrique et la géométrie neuronale (Purpura 1965).

D'autre part, la modification est également influencée par le type de cellule ou de tissu. Les travaux de Purpura indiquent que les neurones pyramidaux nécessitent, à l'inverse des non pyramidaux, des densités de courant importantes (Purpura 1965).

Les composantes électro-physiologiques neurobiologiques sont suggérées par les études de Gartside sur les rats, qui montrent que les effets durables de 5 h et plus ont été décrits si la stimulation elle-même dure suffisamment (env 10-30 min). Ces effets prolongés ne sont pas simplement la résultante du changement prolongé du potentiel membranaire ou de l'excitation récurrente, parce que l'annulation complète intermittente de l'activité électrique du cerveau par l'hypothermie ne les supprime pas (Gartside 1967 et 1968a et b). Il a également mis en évidence le caractère protéino-dépendant de ces modifications prolongées (Gartside 1968b).

Enfin, des études pharmacologiques ont montré l'implication des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) dans les effets prolongés après des séances de tDCS (Thomas, 1988 et Frégnac 1990). La Potentialisation à long terme (LTP) et la dépression à long terme (LTD) ont été proposés comme candidats probables pour ce phénomène (Hattori 1990, Malenka & Nicoll, 1999). Les effets LTP et LTD like peuvent être atteints par un prolongement de la durée de stimulation (Weiss et al 1998) principalement sur la base des données animales disponibles.

C - 2 : Chez l'homme

Chez l'homme, Nitsche retrouve des résultats identiques en terme d'excitabilité corticale, de manière non invasive et indolore. Il met également en évidence la prolongation de l'effet après stimulation (augmentation de l'excitabilité de 150% du cortex moteur au-delà de 90 min) dépendant de 3 facteurs notamment : la durée, la polarité et l'intensité de stimulation (Nitsche 2000 et 2001).

Des recherches sur l'impact de certains agent pharmacologiques ont montré que des bloqueurs de canaux ioniques voltage dépendant affectent les effets de la stimulation anodique durant une séance de TDCS ainsi que les effets post stimulation à court terme. En effet, la carbamazépine (bloqueurs des canaux sodiques) et la flunarizine (bloqueurs des canaux calciques) diminuent, voir même suppriment l'effet durant la tDCS. La carbamazépine pourrait cependant avoir un intérêt clinique en potentialisant les effets d'une stimulation cathodique (Liebetanz, 2002 et Nitsche 2003). Les mêmes travaux de Nitsche montrent que le dextromethorphan, antagoniste des récepteurs NMDA, diminue les effets à long terme de la tDCS, quelle que soit la polarité, donc que les effets de polarisation de la membrane neuronale ne sont responsables que des effets à court terme de la tDCS, alors que les effets à long terme sont la conséquence d'une modulation de l'activité des récepteurs NMDA. Les auteurs, suite à leurs études, vont donc suggérer que les récepteurs NMDA, dont dépendent la LTP et la LTD sont impliqués dans les effets post-stimulation. Les effets à long terme vont être mis en évidence dans des études pharmacologiques. Tout d'abord, par l'utilisation de D-Cycloserine, agoniste partiel des récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA), qui va permettre de prolonger l'effet de la stimulation anodique par tDCS jusqu'au lendemain de la séance en stabilisant le renforcement des récepteurs NMDA (Nitsche 2004). L'utilisation d'amphétamine (bloqueur de la réabsorption des catécholamines) renforce et prolonge également les effets de la stimulation anodique à long terme, et est donc capable de consolider la neuroplasticité induite par la tDCS. Ses effets sont inhibés par l'administration d'un antagoniste NMDA. Le fait que le propranolol, un antagoniste β -adrénergique, diminue la durée des effets prolongés de la stimulation suggère que les récepteurs adrénergiques jouent un certain rôle dans la consolidation des récepteurs NMDA dépendants responsables des modifications de l'excitabilité corticale motrice (Nitsche 2004).

Une autre étude a examiné les modulations d'excitabilité générées par notre technique sur le cortex moteur, par l'intermédiaire des modifications de paramètres de TMS par la tDCS. Des mesures globales de l'excitabilité cortico-spinale et d'entrée-sortie des courbes ont été

évaluées mais également des interactions sur les ondes indirectes (I-Wave), l'inhibition et la facilitation intra corticale. Ces ondes indirectes cortico-spinales, apparaissent après la première impulsion cortico-spinale et semblent contrôlées par des circuits neuronaux intra corticaux (Nitsche 2005). A travers cette étude les auteurs ont conclu que les effets à court terme de la stimulation dépendent d'une altération de potentiels infraliminaires de la membrane de repos, contrairement aux effets à long terme qui sont générés par des changements de la facilitation et de l'inhibition intra corticale.

Enfin, comme on pouvait s'y attendre, la stimulation par TDCS va induire une modification du flux sanguin cérébral cortical et sous-cortical en regard des électrodes de stimulation en rapport avec les modifications d'excitabilité neuronale (Lang 2005).

C - 3 : Sécurité d'utilisation

Différentes études ont démontré que des intensités de stimulation inférieures à 2mA, dont la durée n'excède pas 20 minutes pouvaient être considérées comme sûres (Nitsche 2003, Poreisz 2007).

Treize minutes de stimulation par tDCS n'ont pas entraîné d'altération de la concentration en NSE (Neuron Specific Enolase), un indicateur sensible de la dégradation neuronal (Nitsche 2001). Une autre étude montre l'absence de modification de perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et des tissus cérébraux sur les IRM, lors de la stimulation du cortex frontal (Nitsche 2004).

Au niveau paramétrique de stimulation, une étude sur les rats montre qu'une densité de courant (rapport entre l'intensité du courant délivré par le stimulateur et la surface de l'électrode ; il s'exprime en Ampère (A)/ mètre carré (m²)) de plus de 142,9A/m² entraînait des lésions cérébrales pour des durées de stimulation supérieures à 10 minutes. Mais également que la taille des lésions augmentait de manière linéaire avec la densité de charge (valeur ajoutant un facteur temps à la densité de courant et exprimée en coulombs(C)/m²) pour des densités de courant allant de 142,9 et 285,7 A/m². Cependant, une absence de lésion était constatée si la densité de charge était inférieure au seuil de 52 400 C/m². Sachant que les études sur l'homme utilisent des densités de charge de 171 à 480 C/m² une marge de sécurité non négligeable est à prendre en considération, bien que l'auteur indique le caractère non directement transposable de ces résultats à l'homme (Liebetanz 2009).

Des études sur le fonctionnement cognitif réalisées par Fregni en 2005 puis 2006 (patients dépressifs) montrent l'absence d'atteinte de différentes fonctions. En effet les capacités d'attention et de mémoire de travail, la vitesse de traitement d'information, l'attention soutenue et

ciblée, et les capacités d'élaboration étaient conservées après évaluation par une batterie de tests neuropsychologiques (Fregni 2005 et 2006).

Les autres éléments de sécurité à prendre en compte, comme dans toute autre technique de stimulation cérébrale non invasive sont :

- Antécédents neurochirurgicaux, présence d'implant métallique intracrânien, pathologie neurologique non stabilisée (absence d'études) contraindiquant la méthode,
- La présence d'épilepsie non contrôlée, lésions cutanées du scalp ou encore hyperesthésie du cuir chevelu (Utz 2010) qui contre-indiquent la TDCS.

Une prudence relative est de mise chez la femme enceinte du fait de l'absence de données dans la littérature, mais une étude de cas sur une patiente souffrant de schizophrénie durant sa grossesse a montré une amélioration significative de sa symptomatologie sans retentissement maternel et fœtal (suivi échographique) (Shenoy 2015).

En pédiatrie, dans une étude portant sur des patients présentant une schizophrénie débutée dans l'enfance, les auteurs montrent une bonne tolérance après stimulation bilatérale anodique et cathodique sans effets indésirables graves pour des séances de 20 minutes à 2 mA (Mattai 2011).

D – AVANTAGES DE LA TECHNIQUES

La TDCS est une technique récente qui présente certains avantages dans son utilisation pratique qui nécessitent qu'on s'y intéresse en tant que nouveau moyen dans notre arsenal thérapeutique. C'est avantages sont :

- le caractère non invasif, sans anesthésie ou sédation préalable
- l'excellente tolérance d'après les diverses études
- la simplicité d'utilisation (chambre du patient, cabinet de consultation, domicile du patient....) et son encombrement minime (rendant le matériel aisément transportable contrairement à la TMS)
- La possibilité de stimuler en même temps deux régions du cortex (contrairement à la TMS)
- le coût, moins de 5000 euros et par conséquent de 30 à 40 fois moins cher que la TMS (ne nécessite donc pas de l'utiliser qu'en milieu hospitalier donc élargit son champ d'utilisation à la psychiatrie de secteur et libérale)
- Pas de nécessité de la neuronavigation, donc gain de temps par rapport à la rTMS
- intérêt dans la recherche médicale : faible probabilité de différencier la stimulation sham de la stimulation active (dans le mode sham, le courant, est délivré pendant les 30 premières secondes de la séance de la même manière qu'en mode actif avant d'être coupé durant le reste de la

séance). En effet les sensations désagréables qu'éprouve le patient en début de séance (démangeaisons et picotements) disparaissent après quelques secondes.

- peu d'effets indésirables,
- une technique sûre pour le patient.

E – EFFETS INDESIRABLES

E – 1 : Fréquents et Bénins

Dans de nombreuses études la plupart des effets indésirables rapportés sont qualifiés de mineurs, essentiellement des démangeaisons, des sensations de picotements légers ou des sensations d'échauffement en regard de l'électrode, que ce soit chez les patients recevant un traitement actif que chez les sujets recevant une stimulation factice. L'autre effet indésirable que l'on retrouve également est une asthénie transitoire post stimulation, et ce quelle que soit la région stimulée, chez des sujets sains comme chez des patients souffrant d'affection neurologique. La répétition des séances n'influence cependant pas la fréquence de survenue des effets mentionnés.

D'autres symptômes comme des céphalées et des cervicalgies sont décrits dans la littérature mais leur intensité reste minime et leur durée transitoire ne nécessitant, au plus, que la prise de paracétamol.

Des études de Palm ont mis en évidence l'apparition possible de lésions cutanées en regard des électrodes. Une première étude pilote en 2008 sur des patients déprimés avec des intensités de stimulation de 1mA (10 patients) et 2mA (5 patients) (anode placée en regard du cortex préfrontal dorso-latéral gauche et cathode en supra-orbitaire droit). Des lésions ont été constatées chez 5 patients, ayant majoritairement reçu un courant d'intensité de 2mA. Il est important de noter ici que les électrodes étaient toutes imbibées d'eau de robinet (Palm 2008).

Lors d'une étude en 2012 la plupart des patients ayant été stimulés par des électrodes imbibées d'eau du robinet présentaient également des lésions cutanées (6 sur 15), ce qui a poussé les auteurs à remplacer l'eau du robinet par du sérum physiologique. Cela a eu pour conséquence l'arrêt d'apparitions de lésions cutanées suggérant que les propriétés électro-physiologiques du sérum physiologique (plus concentré en NaCl) permettaient une meilleure conduction électrique et moins de déperditions thermiques (Palm 2012). Une étude portant sur des patients souffrant d'acouphènes a également mis en évidence des lésions cutanées chez 3 patients chez qui on avait employé des électrodes imbibées d'eau du robinet. Les patients bénéficiaient de 2 séances de stimulations par semaines de 30 minutes pendant 3 semaines. Les

auteurs, qui n'avaient pas remplacé récemment les électrodes, suggéraient l'accumulation de toxines électrochimiques susceptibles de favoriser des lésions.

E – 2 : « Graves » ou Majeurs

Un cas d'arrêt cardio-respiratoire a été signalé chez un patient déprimé traité par tDCS avec un montage mono-céphalique (Redfeam1964), avec deux électrodes de petite taille de 0.5cm²: une électrode en position centrale, et l'autre à distance sur le genou. La faible intensité de stimulation (moins de 0.250mA) était compensée par des séances de plusieurs heures. La densité de courant, du fait de la taille des électrodes, était donc élevée (environ 1 A/m²). Cet effet indésirable grave et unique dans la littérature aurait été provoqué par déviation d'une partie du courant dans le tronc cérébral et modulé son activité.

L'autre effet indésirable que l'on peut qualifier de majeur est la possibilité de survenue de virage de l'humeur chez des patients dépressifs. Le seul cas de virage maniaque observé s'est produit dans un contexte de modification du traitement antidépresseur peu avant la première séance de TDCS, ce qui laisse supposer une instabilité thymique et thérapeutique avant la stimulation, et a dû nécessiter une intervention pharmacologique. L'autre paramètre important était la densité de courant élevée de 0,8 A/m² comparée aux autres études réalisées. (Brunoni 2001).

On dénombre 3 cas de virages hypomaniaques n'ayant pas nécessité d'intervention pharmacologique et donc considérés comme bénins. Dans le rapport de cas de Baccaro la densité de courant était de nouveau élevée avec une valeur de plus de 0,8 A/m² (Baccaro 2011). Le cas de Galvez disposait d'un montage extra-céphalique (Galvez 2011). Enfin, le cas de Arul-Anandam a présenté un virage hypomaniaque rapidement résolutif dans un contexte de paramètres standards (Arul-Anandam 2010) ce qui implique une vigilance de principe lors de l'utilisation de la TDCS chez les patients présentant des troubles de l'humeur notamment dépressifs.

E – 3 : Evaluation des effets indésirables

Dans le but de quantifier, comptabiliser et prendre en charge les effets indésirables potentiels de cette nouvelle technique non médicamenteuse, Brunoni a établi un questionnaire d'évaluation de ces effets indésirables dont la traduction a été réalisée.

Ce questionnaire présente un intérêt dans notre étude pilote où il sera utilisé après chaque séance afin d'évaluer les effets indésirables et de pouvoir les comparer à la littérature actuelle

ainsi que pour apporter des données complémentaires sur une technique encore au stade d'évaluation en psychiatrie.

Tableau 1 : Questionnaire d'évaluation des effets indésirables de la tDCS (traduction du « tDCS Adverse Effects Questionnaire » (Brunoni et al. 2011))			
Avez-vous ressenti un des symptômes ou effets indésirables suivant ?	Complétez avec une valeur (1 à 4) les espaces ci-dessous 1: absent, 2: léger, 3: modéré, 4: sévère	S'il est (ou était) présent, est-ce en lien avec la tDCS? 1: non, 2: vaguement, 3: possiblement, 4: probablement, 5: clairement	Notes
Céphalées			
Cervicalgies			
hyperesthésie du cuir chevelu			
Picotements			
Démangeaisons			
Sensation de brûlure			
Rougeur au niveau de la peau			
Fatigue			
Troubles de la concentration			
Modification rapide de l'humeur			
Autre (précisez)			

F – IMPACT DES AGENTS PHARMACOLOGIQUES

Certaines molécules psycho-actives semblent interagir avec notre technique et ainsi potentiellement en moduler les effets.

Le tableau 2 suivant, issu d'une étude de Brunoni en 2011, a dressé le profil d'interaction de divers agents pharmacologiques en reprenant les résultats de différentes études. L'objectif étant de permettre une meilleure utilisation de la technique en fonction du traitement dont

disposent les patients mais également d'un point de vue scientifique de mieux comprendre les mécanismes d'action en terme de neuroplasticité et de neuromodulation (Brunoni 2011).

Tableau 2 : Les agents pharmacologiques interagissant avec les effets de la tDCS sur l'excitabilité corticale (d'après Brunoni 2011)		
Substance	Classe	Effet
<i>Métabolisme des amines</i>		
Citalopram	Bloque les transporteurs membranaires de la sérotonine (SERT)	Prolonge la durée des effets facilitateurs d'une stimulation anodique
Amphétamine	Inhibiteur compétitif des transporteurs membranaires de la dopamine et des transporteurs membranaires de la norépinéphrine	Prolongation de la durée de l'effet facilitateur d'une stimulation anodique
L-DOPA	Précurseur de la dopamine	Pour une stimulation anodique : on observe une inhibition à la place de l'excitation normalement retrouvée .Pour une stimulation cathodique : les effets sont renforcés
Sulpride	Bloque les récepteurs D2	Abolit la neuroplasticité induite par la tDCS
Pergolide	Agoniste dopaminergique	Prolongation de la durée de l'effet d'une stimulation cathodique
<i>Métabolisme des acides aminés</i>		
Lorazepam	Modulateur allostérique GABA	Les effets d'une stimulation anodique sont retardés, mais prolongés et renforcés
Rivastigmine	Inhibiteur de la cholinestérase	Abolit l'effet d'une stimulation anodique. Stabilise l'effet d'une stimulation cathodique
Dextrométhorphane	Antagoniste des récepteurs NMDA	Abolit les effets post-stimulation d'une stimulation anodique et cathodique
D-Cycloserine	Agoniste des récepteurs NMDA	Prolonge la durée d'effet d'une stimulation anodique. Pas de modification durant une stimulation cathodique
<i>Bloqueurs de canaux voltages dépendant</i>		
Carbamazépine	Bloque les canaux sodiques voltage-dépendant	Abolit la dépolarisation induite par une stimulation anodique
Flunarizine	Bloque les canaux calciques voltage-dépendant	Effet similaire à la carbamazépine
tDCS : stimulation transcrânienne directe par courant continu ; NET : transporteur membranaire de la norépinéphrine ; DAT : transporteur membranaire de la dopamine ; GABA : Acide Gamma -Aminobutyrique ; NMDA : Acide N-Méthyl-D-Aspartique ; SERT : transporteur		

G – TDCS : RESULTATS EN PSYCHIATRIE

G – 1 : Schizophrénie

Comme nous l'avons décrit précédemment, la schizophrénie est une maladie chronique caractérisée par des dysfonctionnements psychique tels que la perception de la réalité, des

manifestations cognitives ainsi que des émotions. Sur le plan clinique, elle se caractérise donc par des symptômes positifs et négatifs qui sont la conséquence du dérèglement du système neuro-modulateur cérébral (les systèmes glutamatergique (récepteurs NMDA) et Dopaminergique) induisant des altérations pathologiques de la neuroplasticité et de l'excitabilité corticale.

Peu d'études à l'heure actuelle ont été réalisées en schizophrénie. Nous allons exposer quelques résultats des premiers travaux exposés dans la littérature.

Une étude contrôlée en double aveugle réalisée par Brunelin en 2012 s'est intéressée à l'efficacité de la TDCS chez des patients schizophrènes. L'objectif principal de cette étude était de montrer une diminution des hallucinations auditives chez des patients schizophrènes pharmaco-résistants (persistance d'hallucinations auditives résiduelles malgré un traitement pharmacologique prolongé et bien conduit). Les objectifs secondaires étaient de mettre en évidence les effets de la tDCS sur d'autres symptômes de la schizophrénie, notamment les symptômes négatifs. Lors de cette étude pilote, 30 patients ont été inclus, 50% ont reçu un traitement « actif », et l'autre moitié un traitement « placebo ». L'anode était placée entre F3 et FP1 et la cathode entre T3 et P3 (selon le système international EEG 10-20). Les paramètres de stimulation étaient : 2mA circulant entre 2 électrodes de 35cm² (soit 0,57A/m²), la durée de stimulation était de 20 minutes, deux fois par jour à au moins 3h d'intervalle. Les patients ont reçu 5 jours de traitement consécutifs. Les échelles d'évaluation utilisées étaient : l'AHRs (Auditory Hallucination Rating Scale), et la PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). Les résultats étaient encourageants avec une réduction du score de l'AHRs de 31% dans le groupe actif contre 8% dans le groupe placebo. Dans le groupe tDCS actif, le score AHRs a été réduit de 36% (SD = 21,8) à 1 mois et 38% (SD = 25,0) à 3 mois, alors que dans le groupe sham, le score AHRs a été réduit de 3% (SD = 18,3) à 1 mois et 5% (SD = 13,7) à 3 mois. Il a également été observé une amélioration des scores de la PANSS. Aucun effet n'a été observé sur la dimension de désorganisation ou idées de grandeur / excitation (Brunelin 2012). Notons que cette étude se poursuit à l'heure actuelle et compte en janvier 2015 une soixantaine de patients (résultats à venir).

En 2014 une étude en ouvert sur 21 patients schizophrènes présentant des HAV résistantes a évalué les effets de la tDCS sur l'insight des patients. Les auteurs ont repris le même protocole de stimulation que l'étude de Brunelin (2012). L'évaluation des HAV a été réalisée par l'échelle AHRs, l'insight a lui été évalué par l'échelle Schedule for Assessment of Insight (SAI). Les résultats montrent une amélioration significative de l'insight (J0 : 7,8 ± 4,4 vs J5 : 12,2 ± 4,0 ; p = 0,001). Ils ont également retrouvé une diminution significative des HAV (J0 : 32,1 ± 4,1 vs J5 : 21,4 ± 8,0 ; p = 0,001). Enfin l'analyse de la corrélation entre l'amélioration

de l'insight et des HAV présente une corrélation positive significative ($r = 0,65$; $p = 0,002$) (Bose 2014).

Une étude de cas en Inde en 2014 montre des résultats intéressants chez une patiente schizophrène enceinte de 18 SA présentant des HAV résistantes malgré l'utilisation de plusieurs antipsychotiques (rispéridone, olanzapine, clozapine, amisulpride et l'aripiprazole...). Durant la grossesse la patiente a présenté une décompensation délirante malgré un traitement par Iloperidone 12mg/j. Après consentement éclairé, elle a accepté une cure de TDCS à raison de 2 séances de 20 min par jour pendant 5 jours, l'intensité était de 2 mA. L'anode était placée sur un point médian entre F3 et FP1 (CPFDL Gauche) et la cathode était située sur un point médian entre T3 et P3 (JTP Gauche). L'amélioration de la symptomatologie a été évaluée par le score AHRS et elle a bénéficié d'un suivi échographique et obstétrique régulier. Les résultats ont montré une diminution significative du score AHRS ainsi qu'une bonne tolérance fœtale ainsi que maternelle sans effets indésirables (Shenoy 2015).

Une autre étude de cas en 2012 s'est intéressée à la prise en charge d'une patiente schizophrène de 65 ans souffrant de catatonie résistante aux antipsychotiques (halopéridol en 2005 puis rispéridone puis olanzapine et rispéridone enfin la Clozapine en 2011) ainsi qu'à 20 séances de sismothérapie. Elle a bénéficié de 10 séances (1/j) de 20 min d'intensité 2mA, la cathode étant placée sur le CPFDL droit et l'anode sur le CPFDL gauche. L'évaluation clinique était réalisée à partir de l'échelle catatonique Bush-Francis. Les symptômes catatoniques ont été sensiblement améliorés au cours du traitement. Après un mois de traitement, elle a commencé progressivement à établir un contact visuel et verbal avec l'équipe médicale puis reprendre des activités quotidiennes (alimentation, hygiène...). Après quatre mois, le patient ne présentait plus de symptômes catatoniques (Shiozawa 2012).

Une étude de cas sur un patient schizophrène déficitaire de 19 ans a été réalisée dans le but d'évaluer l'efficacité de la tDCS sur les symptômes négatifs (Palm 2013). Le patient présentait des prodromes de la maladie à l'âge de 14 ans et a nécessité une première hospitalisation à l'âge de 16 ans pour décompensation psychotique aigue délirante paranoïde. A l'inclusion le patient présentait un contact pauvre et psychotique, il était clinophile, apragmatique et replié sur lui-même. L'humeur dépressive avec perte d'élan vital. Le traitement par olanzapine 20mg/j durant 8 semaines n'a montré aucune évolution. Il a bénéficié de 10 séances de stimulation pendant 10 jours sur 2 semaines de 20 min et d'intensité à 2mA. L'anode était placée sur le CPDL gauche et la cathode dans la région sus orbitaire controlatérale. Il a bénéficié d'un contrôle par IRMf à J0, J5 et J10. Après 10 séances le patient a présenté une diminution des symptômes positifs de 37% et négatifs de 25%. Les données d'IRMf montrent

une amélioration significative de la connectivité cérébrale au niveau du cortex préfrontal à J5 et d'autant plus à J10 (amélioration également au niveau du CCA, GTM et GTS) $p \leq 0,0005$.

Une étude de cas chez un patient présentant des HAV pharmaco-résistantes a été réalisée en monothérapie. C'était un jeune patient qui a présenté une schizophrénie à l'âge de 21 ans en 2011 avec prédominance de symptômes hallucinatoires auditifs. Un traitement par olanzapine 10mg/j a permis une stabilisation et une reprise d'activité malgré la persistance de voix. Entre 2012 et 2013 il a présenté 2 rechutes suite à des ruptures thérapeutiques. Dans ce contexte, il a présenté une nouvelle décompensation délirante avec idées de référence et HAV (AHRS 23/44). L'insight mesuré avec Insight Rating Scale était à 1, le patient n'avait qu'une minime conscience de la pathologie, des troubles en rapport et était réfractaire à un traitement pharmacologique. Un protocole de stimulation par tDCS (idem Brunelin 2012) a cependant été accepté. Dès la fin des séances à J1 le patient ne présentait plus d'HAV. Les jours suivants le contact était de qualité et le patient plus coopérant. A la fin du protocole il ne présentait plus d'HAV et a repris un traitement par olanzapine 5mg/j bien conduit (Rakesh 2013).

Shiozawa (2013), rapporte un cas de traitement par tDCS d'un patient schizophrène présentant des HAV et des hallucinations visuelles pharmaco-résistantes malgré plusieurs APA dont la clozapine 900mg/j pendant 6 mois. Le montage plaçait l'anode au niveau F3 (CPFDL G) et l'anode en Oz (occipital) pour 10 sessions en 5 jours puis après 5 jours de repos 10 autres sessions ont été réalisées selon le protocole de Brunelin 2012. Le patient a présenté une amélioration clinique sur l'échelle des symptômes positifs et négatifs (PANSS) pour des symptômes généraux, positifs et négatifs avec réduction respectivement de 29%, 38% et 27%. Il a également présenté une amélioration des hallucinations.

Il semble important de mentionner les résultats d'une étude récente de Fitzgerald (2014) lors d'un essai contrôlé contre placebo, randomisé, en double aveugle. Vingt quatre patients avec HAV pharmaco-résistantes, schizophrènes ou présentant un trouble schizo-affectif ont été inclus. Deux essais ont été réalisés, un avec un montage anodique sur le CPFDL gauche et cathodique sur la JTP gauche et un autre avec montage bilatéral. Les patients ont eu 1 session par jour pendant 15 jours étalées sur 3 semaines. Les auteurs n'ont pas retrouvé d'amélioration substantielle des HAV dans les deux groupes actifs. Cette étude est la première à ne pas montrer d'efficacité de la tDCS dans la prise en charge des HAV pharmaco-résistantes.

Une dernière analyse bibliographique au moment de rédiger ce travail, a retrouvé un document de revue de littérature de Koops (2015) sur la tDCS utilisée comme traitement des HAV (en général). Une partie de cet article nous intéresse car il fait une synthèse des travaux réalisés sur le traitement des HAV pharmaco-résistantes dans la schizophrénie (cf tableau 3 ci-dessous).

TABLEAU 3 : Etudes utilisant la tDCS dans les HAV en schizophrénie (traduit d'après Koops 2015)						
Auteurs	Design étude	Patients	Position des électrodes	Intensité courant	Durée des sessions	Effets
Andrade (2013)	Etude de cas	un schizophrène avec HAV pharmaco-résistantes.	cathode sur le TPC gauche et anode sur le DLPFC gauche.	first 1 mA, later 3 mA	First 20 min (séances par jour durant 2 mois consécutifs), later 30 min (2 sessions par jour durant 3 ans).	Réduction de 90% des HAV durant les 2 mois. Encore améliorée après 2 séances/j et intensité à 3 mA. Le changement de position des électrodes ou la réduction à 1 session/2 jours diminue les effets.
Bose (2014)	étude en ouvert, sans placebo	21 schizophrènes avec HAV pharmaco-résistantes.	cathode sur le TPC gauche et anode sur le DLPFC gauche.	2 mA	20 min (2 sessions/j durant 5 jours consécutifs).	Amélioration de 32% de la sévérité des HAV.
Brunelin (2012)	essai contrôlé, placebo, double aveugle, randomisé	30 schizophrènes avec HAV pharmaco-résistantes.	cathode sur le TPC gauche et anode sur le DLPFC gauche.	2 mA	20 min (2 sessions/j durant 5 jours consécutifs).	Amélioration de 31% de la sévérité des HAV à 3 mois.
Fitzgerald (2014)	essai contrôlé, placebo, double aveugle, randomisé	24 sujets schizophrènes ou avec trouble schizo-affectif et HAV pharmaco-résistantes.	Unilateral and bilateral tDCS with the cathode over the (left) TPC and the anode over the (left) DLPFC.	2 mA	(1/session/j pendant 15 jours sur 3 semaines).	Pas d'amélioration des HAV lors des différents protocoles, pas de différences entre les groupes actif et placebo.
Homan (2011)	Etude de cas	un schizophrène avec HAV pharmaco-résistantes.	cathode sur le TPC gauche et l'anode sur l'aire supra-orbitaire droite.	2 mA	1 mA 15 min (1 séance/j Durant 10 jours).	Amélioration des HAV, Effets persistants à 6 semaines.
Mondino (2014)	essai contrôlé, placebo, double aveugle, randomisé	28 sujets schizophrènes avec HAV pharmaco-résistantes.	cathode sur le TPC gauche et anode sur le DLPFC gauche.	2 mA	20 min (2 sessions/j durant 5 jours consécutifs).	Amélioration de 46% de la sévérité des HAV dans le groupe actif, effet moindre dans le groupe placebo
Nawani (2014)	Etude de cas	un schizophrène avec HAV pharmaco-résistantes.	cathode sur le TPC gauche et anode sur le DLPFC gauche.	2 mA	20 min (2 sessions/j durant 5 jours consécutifs).	Amélioration des HAV.
Rakesh (2013)	Etude de cas	un schizophrène avec HAV pharmaco-résistantes.	cathode sur le TPC gauche et anode sur le DLPFC gauche.	2 mA	20 min (2 sessions/j durant 5 jours consécutifs).	Cessation complète des HAV.
Shiozawa (2013)	Etude de cas	un schizophrène avec HAV pharmaco-résistantes.	cathode sur le TPC gauche et anode sur le DLPFC gauche.	2 mA	20 min (2 sessions/j durant 5 jours consécutifs).	Amélioration des HAV, maintien des effets à 2 mois.
Shivakumar (2013)	Etude de cas	un schizophrène avec HAV pharmaco-résistantes.	cathode sur le TPC gauche et anode sur le DLPFC gauche.	2 mA	20 min (2 sessions/j durant 5 jours consécutifs).	Cessation totale des HAV, maintenue à 4 semaines de suivi.

G – 2 : Fonctions cognitives

Le tableau 4 suivant, dresse une synthèse des résultats de diverses études réalisées sur la tDCS et les fonctions cognitives.

Tableau 4 : effets de la tDCS sur les fonctions cognitives : résultats des différentes études					
Auteurs	Type d'étude	Position des électrodes	Paramètres de stimulation	Population	Effets
Beeli (2008)	Etude en ouvert, sans contrôle placebo	CPFDL droit et gauche : sur F3 ou F4 et sur le mastoïde ipsilatéral	1mA pendant 15min, 2 sessions, stimulation anodique et cathodique	24 sujets sains masculins	Plus de précautions lors de la conduite sur un simulateur suite à une stimulation anodique
Boggio (2006)	Etude en simple aveugle, avec contrôle placebo	CPFDL gauche : anode sur F3 ; Cortex moteur : anode sur M1 ; cathode placée dans chaque cas en regard de l'aire supra-orbitaire droite	1mA (1ère étude) et 2mA (2nde étude) pendant 20min, 3 sessions, stimulation anodique de F3, et anodique de M1 et sham	18 patients avec une maladie de Parkinson	Augmente la précision des performances durant une tâche de mémoire de travail, par la stimulation anodique du CPFDL gauche à 2mA
Boggio (2008)	Etude en simple aveugle, avec contrôle placebo	CPFDL gauche : anode sur F3 ; Cortex temporal gauche : anode sur T7 ; cathode placée dans chaque cas en regard de l'aire supra-orbitaire droite	2mA pendant 30min, 3 sessions, stimulation anodique F3 et anodique de T7 et sham	10 patients avec une maladie d'Alzheimer	Augmente les performances de reconnaissance visuelle dans une tâche de mémoire, durant la stimulation anodique du CPFDL gauche et du cortex temporal gauche
Fecteau (2007)	Etude en simple aveugle randomisée, avec contrôle placebo	CPFDL droit et gauche : anode sur F3 et cathode sur F4 et vice versa (1ère étude) ; anode sur F3 et sur F4 et cathode en supra-orbitaire controlatéral (étude 2)	2mA <20min, 1 session, stimulation anodique et cathodique et sham	35 sujets sains	Réduit les comportements de prise de risque durant une stimulation bilatérale du CPFDL droit ou gauche (avec la cathode sur le CPFDL controlatéral)
Ferruci, Mameli,(2008)	Etude en double aveugle, avec contrôle placebo	Temporo-pariétal bilatéral : sur P3-T5 (coté gauche), P6-T4(coté droit)et sur le muscle deltoïde droit	1,5mA pendant 15min, 3 sessions : stimulation anodique, cathodique et sham	10 patients avec probable maladie d'Alzheimer	La stimulation anodique augmente la précision de la reconnaissance du mot dans une tâche de mémoire, 30 minutes après la stimulation anodique, tandis que la stimulation cathodique réduit les performances
Ferruci Marceglia (2008)	Etude en simple aveugle, avec contrôle placebo	Cervelet : 2cms sous l'inion, 2cms derrière le processus mastoïde et sur le muscle deltoïde droit Cortex préfrontal : entre Fp1 et F3(coté gauche) et entre Fp2 et F4 (coté droit)et sur le muscle deltoïde droit	2mA pendant 15min, 3 sessions : stimulation anodique, cathodique et sham	13 sujets sains	Perturbation de l'amélioration dépendant de l'entraînement dans le temps de réaction durant une tâche de mémoire de travail modifiée de Sternberg 35min après une stimulation anodique ou cathodique du cervelet
Fregni (2005)	Etude en simple aveugle, avec contrôle placebo	CPFDL gauche : anode sur F3 ; Cortex moteur : anode sur M1 ; cathode sur le cortex supra-orbitaire controlatéral dans chaque cas	1mA pendant 10min, 2 sessions : stimulation anodique et cathodique	15 sujets sains	Amélioration de la précision des performances durant la tâche de mémoire de travail portant sur une séquence de lettres, durant la stimulation anodique du CPDL gauche
Fregni (2006)	Etude en double aveugle, randomisée, avec contrôle placebo	CPFDL gauche : anode sur F3 ; cathode sur l'aire supra-orbitaire controlatérale ;	1mA pendant 20min par jour sur 5 jours en alternant stimulation anodique et sham	18 patients avec un épisode dépressif majeur	Amélioration dans les tâches de l'empan de chiffre

Kincses (2004)	Etude randomisée	Cortex occipital sur Oz et Cz ; Cortex préfrontal gauche : sur Fp3 et Cz	1mA pendant 10min, 3 sessions, stimulation anodique et cathodique	22 sujets sains	Amélioration de l'apprentissage de classification implicite durant la stimulation anodique du CPFDL gauche
Marshall (2004)	Étude en double aveugle, contrôlée, actif vs placebo, en cross over	Fronto-latéral bilatéral, anodes sur F3 et F4 et cathodes sur les mastoïdes	0,26mA/cm ² par stimulation intermittente (15s on, 15s off) pendant 30 min, durant le sommeil et l'éveil, 2sessions, stimulation anodique et cathodique	30 hommes sains	Amélioration de la mémorisation de paires de mots après une stimulation anodique durant les périodes de sommeil riches en ondes lentes
Marshall (2005)	Etude en double aveugle, contrôlée, avec contrôle placebo, en cross over	Fronto-latéral bilatéral, anodes sur F3 et F4 et cathodes sur les mastoïdes	0,26mA/cm ² par stimulation intermittente (15s on, 15s off) pendant 15 min, 3 sessions, stimulation anodique, cathodique et sham	12 sujets sains	Altération de la sélection de la réponse et de la préparation durant une tâche de Sternberg modifiée, durant les stimulations anodique et cathodique

Tableau récapitulatif cité dans Heit 2013

Au total, la tDCS peut renforcer ou inhiber certaines fonctions cognitives notamment la mémoire de travail. Le panel de sujets est varié, allant du sujet sain au patient Alzheimer ou parkinsonien ou encore dépressif.

G – 3 : Dépression et troubles de l'humeur

De nombreuses études ont été réalisées pour la prise en charge des patients présentant un syndrome dépressif. Le tableau 5 (page 60) permet d'exposer les résultats des études réalisées jusqu'en 2012.

Une revue de la littérature permet de dresser les résultats des premières méta-analyses dans la prise en charge de la dépression. Une première méta-analyse réalisée en 2012 a retenu 10 études dont six essais contrôlés randomisés, avec un échantillon cumulé de 96 patients avec tDCS active et 80 patients avec stimulation factice. La tDCS active a été jugée plus efficace que le protocole sham pour la réduction de la sévérité de la dépression (taille de l'effet = 0,743, IC 95% = 0,21 à 1,27). Les résultats continus étaient basés sur une évaluation des scores de dépression (Kalu 2012).

Une revue de la littérature de Brunoni (2012) a montré des résultats en faveur de la stimulation active dans la prise en charge des patients déprimés uni ou bipolaire.

Une autre méta-analyse de Berlim (2013) a regroupé 6 essais contrôlés randomisés incluant 200 patients atteints de la maladie dépressive. Après une moyenne de $10 \pm 3,76$ séances de tDCS, aucune différence significative n'a été trouvée entre les stimulations actives et factices en termes de réponse (23,3% [24/103] vs 12,4% [12/97], respectivement; OR = 1,97; IC à 95% = 0,85-4, 57; p = 0,11) et de rémission (12,2% [12/98] contre 5,4% [5/92], respectivement; OR

= 2,13; IC à 95% = 0,64-7,06; $p = 0,22$). En monothérapie des taux de réponses (mais pas de rémission) significatifs plus élevés sont démontrés ($p = 0,043$). Cependant ces résultats sont la conséquence de la prise en compte de résultats dit catégoriques qui expliquent les conclusions.

Enfin, les travaux plus récents de Shiozawa (2014) portant sur 7 essais cliniques contrôlés randomisés incluant 259 patients montrent un effet significativement supérieure de la stimulation active versus placebo tous résultats confondus (taille de l'effet = 0,37 IC 95% = 0,04 - 0,7). Ils ont démontré une amélioration significative en terme de réponse avec un OR = 1,63 (IC 95% 1,26 à 2,12) et en terme de rémission OR = 2,5 (IC 95% 1,26 à 2,499).

D'autres travaux récent de Brunoni (2013) lors d'une étude contrôlée randomisée de 2x2 groupes (tDCS active/sertraline - tDCS active/placebo - tDCS sham/sertraline - tDCS sham/placebo) ont montré une amélioration statistiquement significative du groupe tDCS active/Sertraline. Ce même groupe était plus efficace que Sham tDCS/Sertraline (différence moyenne de 8,5 points IC 95% 2,96 à 14,03 $p = 0,02$) sur l'échelle MADRS. Les groupes tDCS active/placebo et tDCS sham/Sertraline présentaient des efficacités comparables (différence de 2,6 points moyenne; 95% CI, de -2,90 à 8,13; $P = 0,35$).

Tableau 5 : les études portant sur la tDCS dans les troubles thymiques

Auteurs			Protocoles						Amélioration constatée (modification dans les scores)		
	Taille de l'effectif	Échelle de	A	C	Densité de courant (A/m²)	Durée de la session (min)	Nombre de sessions	Fréquence	Traitement actif	Contrôle (traitement placebo)	Date de la dernière évaluation (à partir du premier jour de traitement)
<i>Études contrôlées, randomisées, en double Aveugle</i>											
Fregni et al. (2006a)	10	HDRS	F3	SO	0,28	20	5	1 jour/2	60%	12%	2 semaines
Fregni et al. (2006b)	18	HDRS	F3	SO	0,28	20	5	1 jour/2	58,5%	13,1%	2semaines
Boggio et al. (2008a)	40	HDRS	F3	SO	0,57	20	10	1 x/ jour	40,40%	10,4%	6semaines
Loo et al. (2010)	40	MADRS	F3	SO	0,28	20	5	1 jour/2	19,50%	19,2%	2 semaines
Palm et al. (2011)	22	HDRS	F3	SO	0,28/0,57	20	10	1 x/ jour	14,6/16,7%	9%	2 semaines
Loo et al. (2012)	64	MADRS	F3	SO D	0,57	20	15	1 x/ jour	28,40%	15,9%	2 semaines
<i>Etudes en ouvert</i>											
Ferruci et al. (2009b)	14	HDRS/BDI	F3	F4	0,57	20	10	2x /jour	32,1%	-	5 semaines
Ferruci et al. (2009a)	32	HDRS/BDI	F3	F4	0,57	20	10	2x /jour	27,7%	-	5 semaines
Brunoni et al. (2011b)	31	HDRS/BDI	F3	F4	0,57	20	10	2x /jour	45,2%	-	5 semaines
Dell'osso et al. (2011)	23	HDRS/MADRS	F3	F4	0,57	20	10	2x /jour	31,3%	-	2 semaines
Martin et al. (2011)	11	MADRS	F3	bras D	0,57	20	20	1 x/ jour	43,8%	-	4 semaines
<i>Reports de cas</i>											
Palm et al. (2009)	1	HDRS/BDI	F3	SO	0,28	20	16	1 x/ jour	<u>Commentaires :</u> Les patients dépressifs pharmacorésistants ont modérément améliorés après séances de tDCS. Episode hypomaniaque après la 3ème séance et qui résolu spontanément. Episode hypomaniaque après la 6ème séance et qui résolu spontanément. Episode maniaque après 6 séances tDCS+ sertraline (a nécessité intervention pharmacologique). Dépression post-AVC améliorée par tDCS. Episode hypomaniaque chez patient bipolaire en phase dépression (tDCS extracephalique).		
Arul-Anandam et al. (2010)	1	MADRS	F3	SO	0,28	20	5	1 x/ jour			
Baccaro et al.(2010)	1	YMRS	F3	F4	0,8	30	10	1 x/ jour			
Brunoni et al. (2011f)	1	YRMS	F3	F4	0,8	30	6	1 x/ jour			
Bueno et al. (2011)	1	MADRS	F3	F4	0,8	30	10	1 x/ jour			
Galvez et al. (2011)	1	MADRS	F3	bras D	0,57	20	20	2x /jour			
<i>Autres</i>											
Rigonatti et al. (2008)	11	HDRS	F3	SO	0,57	20	10	1 x/ jour	La tDCS et la fluoxétine avaient taux d'amélioration similaire à la de l'étude. La tDCS était efficace à 2 semaines. La première méta analyse une taille d'effet de 0,74 en faveur traitement actif versus placebo. existait une importante entre les échantillons.		
Kalu et al. (2012)	176	Taille de des échelles dépression	F3	SO D	0,28/0,57	20	5/10/15	1 x/ jour			
HDRS : Hamilton Depression Scale, MADRS : Montgomery- Asberg Depression Rating Scale, YMRS : Young Mania Rating Scale, BDI : Beck Depression Inventory, A: Anode, C : Cathode, F3 : Cortex préfrontal dorsolatéral gauche, F4 : Cortex préfrontal dorsolatéral droit, SO D : aire Supra- orbitaire Droite, bras D : bras Droit											

G – 4 : Addictions

- *réduire le craving chez le patient dépendant à l'alcool :*

Boggio (2008) donne les résultats d'une étude contrôlée en double aveugle, en cross-over portant sur 13 sujets dépendants à l'alcool. Ils ont reçu trois protocoles de stimulation différents, de façon aléatoire, **avec une seule session pour chaque protocole** : anode en regard du CPFDL droit (F4) et cathode au niveau du CPFDL gauche (F3) ; cathode au niveau de F4 et anode au niveau de F3 ; et protocole sham. L'intensité de stimulation était de 2mA et la séance durait 20 minutes. Les deux protocoles actifs réduisaient significativement le craving (évalué par le alcohol urge questionnaire (AUQ)) chez les patients étudiés (et pas le traitement sham). Par contre aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux protocoles actifs.

- *réduire le craving chez le patient tabagique :*

Fregni (2008) a publié les résultats d'une étude contrôlée en double aveugle, en cross-over portant sur 24 sujets dépendants au tabac. Trois protocoles de stimulation différents utilisés, de façon aléatoire, **avec une seule session pour chaque protocole** : Anode au niveau de F3 (électrode de 35cm²), cathode en regard de F4 (électrode de référence de 100cm² pour limiter son effet sur l'excitabilité corticale) ; anode au niveau de F4 et cathode en regard de F3 (électrode de référence) ; protocole sham. L'intensité de stimulation était de 2mA pendant 20 minutes. Les auteurs ont montré que les deux protocoles actifs réduisaient significativement le craving (échelle visuelle analogique) chez les patients étudiés.

En 2009, Boggio s'intéressent aux effets de séances répétées de tDCS sur le craving chez le tabagique. Une étude contrôlée en double aveugle, en bras parallèles, portant sur 27 sujets est réalisée. Le traitement actif comportait les paramètres suivants : anode en regard de F3 (35cm²), cathode (électrode de référence) en regard de F4 (100cm²) ; le courant délivré était de 2mA pendant 20 minutes pendant 5 jours consécutifs de stimulation. Contrairement aux deux études précédentes, cette étude permettait de voir les effets cumulatifs induits par des séances répétées de tDCS sur le craving. Les résultats étaient encourageants avec une réduction du craving (là aussi évaluée par une

échelle visuelle analogique à 5 items) seulement chez les patients qui ont bénéficié du traitement actif, avec également une diminution du nombre de cigarettes consommées.

- ***Réduction du craving chez les patients consommateurs de Marijuana***

Une étude contrôlée randomisée de Boggio (2010) a montré des résultats intéressants sur les consommateurs de marijuana chronique (responsable de déficits cognitifs). Trois groupes étaient constitués : tDCS CPFDL gauche anodiques / droite cathodiques (n = 8) ; tDCS CPFDL droit anodiques / gauche cathodiques (n = 9) ; ou stimulation factice (n = 8). Une **séance unique** a été réalisée de 10min à 2mA. Une réduction significative du craving a été constatée lors d'une stimulation anodique droite / cathodique gauche du CPFDL chez ces patients.

G – 5 : Démences

Depuis que la tDCS a montré une amélioration des fonctions cognitives dans de nombreuses études chez les humains sains (Kuo et Nitsche, 2012), on peut supposer un possible effet bénéfique dans la démence. L'impact de la tDCS a été exploré à ce jour pour la maladie d'Alzheimer et la dégénérescence fronto-temporale, dans un nombre limité d'études.

Le principal substrat physiologique de la maladie d'Alzheimer semble être lié à une hypoactivité temporo-pariétale causée par un dysfonctionnement cholinergique, GABAergique, glutamatergique responsable d'une altération de plasticité neuronale donc du déficit cognitif.

Une étude de Ferruci (2008) contrôlée contre placebo avec une session de stimulation anodique de la région temporo-pariétale gauche améliore les performances dans une tâche de reconnaissance de mots, contrairement à la stimulation cathodique qui les aggrave, et une stimulation factice qui n'a eu aucun effet.

Des travaux réalisés en double aveugle ont révélé un effet positif de la session unique de la stimulation anodiques du CPFDL gauche et du cortex temporal bilatéral sur les performances dans une tâche de mémoire de reconnaissance visuelle (Boggio et al., 2009b).

Dans une étude de suivi du même groupe, la stimulation anodique temporale bilatérale plus de cinq jours consécutifs a amélioré la mémoire visuelle pendant au moins quatre semaines après stimulation (Boggio 2012).

Une étude en double aveugle contrôlée sur la fluidité verbale dans la DFT après stimulation anodique unique du CPFDL gauche (F3) n'a eu aucun effet sur les performances sur

ces sujets, probablement du fait de l'atrophie cérébrale (augmentation de la distance cerveau - électrode) et de l'altération de la voie glutamatergique (Huey 2007).

G – 6 : Troubles anxieux

Les troubles anxieux représentent une autre catégorie majeure de maladies psychiatriques. Des études de neuro-imagerie ont révélé des tendances anormales d'activation corticale et sous-corticale ainsi que de connectivité fonctionnelle chez les patients avec un TOC. Peu de travaux ont été réalisés jusque-là. Volpato a suggéré un déséquilibre entre l'hémisphère gauche hyper-activé et le droit hypo-activé par imagerie fonctionnelle dans un rapport de cas. Dans cette étude, une stimulation de 20 min à 2mA STCC (cathode-F3 / anode postérieure du cou) n'a pas modifié les symptômes du TOC, même si l'équilibre de l'activité corticale entre les deux hémisphères a été restauré, et la dépression et l'anxiété ont été améliorées (Volpato et al., 2012).

Une étude de Heit (2013) a tenté de traiter les TOC sévères pharmaco-résistants par tDCS à raison de 2 séances par jour pendant 2 semaines soit 20 séances. Ils ont ciblé deux aires cérébrales, en plaçant l'anode en regard du CPFDL droit hypo-activé (repère F4 du système 10/20) et la cathode en regard du COF gauche hyper-activé (repère FP1 du système 10/20). Les patients souffrant d'un TOC sévère ne répondent pas aux traitements traditionnels dans 40% des cas. Ils n'ont pas trouvé d'amélioration significative des symptômes obsessionnels en utilisant ce traitement.

Des travaux récents sur les TOC visaient à stimuler le cortex orbito-frontal gauche par une cathode (35cm²) chez les patients pharmaco-résistants, l'anode (100 cm²) étant placée sur le cortex occipital controlatéral. Les auteurs montrent une diminution de 26% de la sévérité des symptômes obsessionnels chez les patients pharmaco-résistants après 2 séances par jour (20 min, 2mA) durant 5 jours (Mondino 2015). Ces résultats sont concordants avec une revue de la littérature sur la prise en charge de patients souffrant de TOC traités par des techniques de neurostimulation (rTMS, tDCS) qui montre également une efficacité de la stimulation de l'aire motrice supplémentaire (AMS) (Saba 2015).

Une autre revue de la littérature sur les techniques de neurostimulation (TMS et stimulation profonde) et les TOC a conclu à un intérêt d'un montage avec cathode sur l'AMS et l'anode extra-céphalique (Senco 2015).

G – 7 : Troubles du comportement alimentaire

Dans l'anorexie mentale aucune étude n'a encore été menée.

Fregni (2008), ont mené une étude portant sur le craving alimentaire, chez des sujets sains (sans diagnostic de trouble du comportement alimentaire). C'était une étude randomisée, en cross over, portant sur 23 sujets sains. Ils ont reçu un traitement sham et deux traitements actifs dont les paramètres étaient : anode en regard de F3 (CPFDL gauche) et cathode en regard de F4 (CPFDL droit) ; anode en regard de F4 et cathode en regard de F3. Le courant délivré était de 2mA sur 20 minutes dans les 2 protocoles actifs. Chaque patient a reçu les trois protocoles de stimulation avec 48 heures d'intervalle entre deux protocoles. La stimulation active avec l'anode en regard de F3 et la cathode en regard de F4 a entraîné chez les sujets une réduction du craving alimentaire suite à un stimulus en rapport avec de la nourriture (évalué par une échelle visuelle analogique à 4 items).

Goldman (2011) utilise la tDCS pour diminuer le craving alimentaire chez 19 sujets sains là aussi, mais ayant fréquemment des compulsions alimentaires. L'étude est contrôlée, en cross-over. Les sujets ont reçu un traitement « actif » et un traitement sham avec un délai entre les sessions de 48 à 72 heures.

Les paramètres du traitement actif étaient : anode en regard de F4 et cathode en regard de F3. La taille des électrodes n'est pas précisée. Le courant était de 2mA pendant 20 minutes. Aucune différence n'a été montrée sur la fréquence et la quantité des ingestas, le craving alimentaire (évalué par une EVA informatisée que le sujet renseigne après avoir été exposé à une image d'aliment) apparaissait diminué chez les sujets suite au traitement actif.

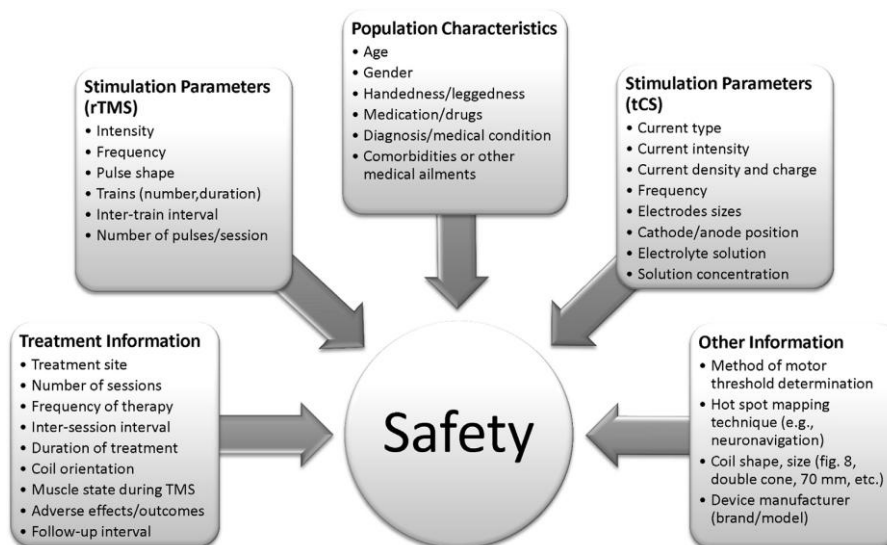
G – 8 : Pédopsychiatrie

Il existe encore peu de travaux à l'heure actuelle en pédopsychiatrie, cependant, les techniques de neuromodulation comme la tDCS sont une des voies d'avenir pour pallier l'usage de psychotropes et limiter leur conséquence sur le développement cérébral mais également sur les conséquences de l'utilisation de ces molécules à long terme. Les domaines d'intérêt sont la schizophrénie, l'autisme, le TDAH ou encore les dépressions et TCA (Tortella 2015).

Une étude de Mattai (2011) s'est intéressée à la tolérance de la tDCS chez 12 schizophrènes âgés de 10 à 17 ans. Il a montré une bonne tolérance sur 10 séances (20 min, 2mA) à raison d'une séance quotidienne. Les effets indésirables les plus fréquents lors du traitement étaient des picotements (n = 6, 46,1%), des démangeaisons (n = 7, 53,8%) au niveau des sites d'électrodes. Plusieurs patients se plaignaient d'asthénie (n = 4, 30,7%).

Récemment, Andrade (2014) a démontré une bonne tolérance sur des enfants de 5 à 12 ans après 10 séances chez 14 enfants. Les effets indésirables les plus fréquents étaient des picotements (28,6%), des démangeaisons (28,6%), des changements d'humeur aiguë (42,9%), et l'irritabilité (35,7%).

Une revue de la littérature de Krishnan (2015) incluant une quinzaine de travaux, montre une bonne tolérance des techniques de neurostimulation chez les enfants et adolescents. Les effets indésirables en tDCS sont picotements (11,5%), démangeaisons (5,8%), rougeurs (4,7%), inconfort du cuir chevelu (3,1%) avec relativement peu d'événements indésirables graves. La tDCS présente par ailleurs moins d'effets indésirables que la TMS. Il conclut à des techniques sûres si les paramètres de sécurité sont respectés (image ci-dessous).



III - PROTOCOLE

A – OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENTS

A – 1 : Principaux

L'objectif principal de cette étude est l'évaluation de l'amélioration à J28 (M1) des HAV pharmaco-résistantes suite à 10 séances de TDCS par stimulation cathodique au niveau de la jonction temporo-pariétale gauche entre T3 et P3.

Le critère de jugement principal est l'amélioration des scores de l'échelle Auditorium Hallucination Rating Scale (AHRS).

A – 2 : Secondaires

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- Amélioration des HAVs à J5
- Amélioration de la mémoire de source à la fin du traitement J5 puis à M1 par des tests neuropsychologiques
- Amélioration de la symptomatologie générale de la pathologie analysée par les échelles CGI et EGF.

B – PATIENTS

Les patients sélectionnés pour cette étude présentent un diagnostic de schizophrénie DSM IV TR (cf annexe 2) présentant une symptomatologie hallucinatoire résistante définie par la présence d'HAV pluri-hebdomadaires voire quotidiennes sans rémission malgré un traitement antipsychotique à dose adaptée pendant au moins 3 mois et bien conduit.

B – 1 : Critères d'inclusion

Les patients sont :

- Des adultes (18 – 55 ans)
- Droitiers ou gauchers

- Présentant les critères diagnostiques sus cités
- Consentement éclairé écrit signé et remise de notice d'information (cf annexe 3)

B – 2 : Critères d'exclusion

Sont exclus de l'étude :

- Patients présentant un autre diagnostic psychiatrique
- Mineurs
- Absence ou incapacité de donner leur consentement
- Grossesse
- HO/HDT, tutelle
- Pathologie cutanée au niveau du scalp
- Epilepsie
- Objets métalliques intra cérébraux et Pacemaker

C – METHODE DE L'ETUDE

C – 1 : Déroulement

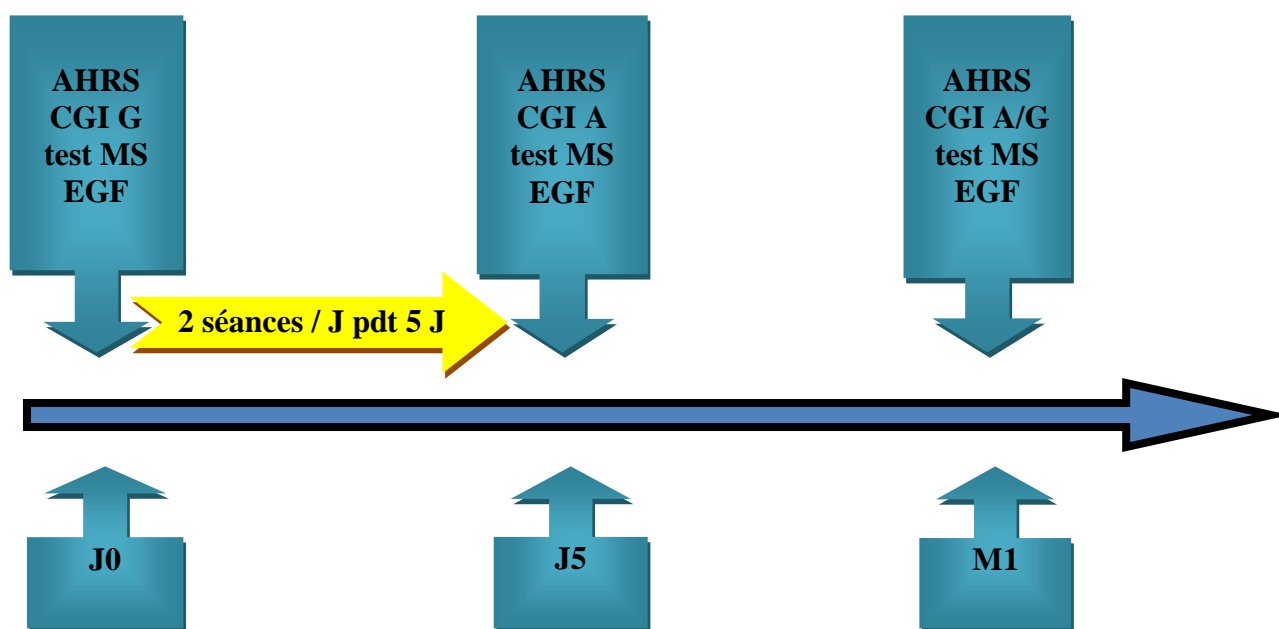
Il s'agit d'une étude pilote, en ouvert, dans une cohorte de patients traités pendant 1 semaine de 5 jours par tDCS et suivis pendant 1 mois.

Chacun des patients inclus a reçu 10 séances de tDCS réparties sur 1 semaine soit 2 séances par jour espacées d'au moins 3 heures (hors samedi et dimanche). Les paramètres définis pour chaque séance de tDCS sont :

- Repérage anatomique du placement des électrodes, à partir du système international 10/20 EEG, avec anode dans la région sus orbitaire droite, et la cathode en regard de la jonction temporo pariétale gauche à mi-chemin entre F3 et P3
- Chaque électrode présente une surface de contact de 35cm² avec le cuir chevelu. Chacune est entourée d'une éponge en cellulose préalablement imbibée de sérum physiologique, afin d'améliorer la conductivité et le confort pour le patient ainsi que pour limiter le risque de lésion cutanée
- intensité de stimulation : 2mA (soit 0.057mA/cm²)
- durée des rampes d'intensité en début et fin de séance : 30 sec
- durée de chaque séance : 20minutes

Dans un souci de sécurité des patients et dans le but de prévenir et détecter la survenue d'éventuels effets secondaires, nous avons recherché avant et après chaque séance la présence de lésions cutanées au niveau du scalp, et enfin, après chaque journée, les patients ont répondu à un questionnaire d'évaluation des effets secondaires en s'appuyant sur le tableau de recueil des effets indésirables proposé par Brunoni (Brunoni 2011).

C - 2 : Schéma d'études



Les psychiatres rattachés aux unités du pavillon ont eu une présentation orale de notre projet au cours d'un rendez-vous puis lors de colloques de présentation universitaire dans le pavillon. Ils ont ainsi pu réaliser une présélection de patients susceptibles de participer à notre étude exploratoire et nous les adresser en rendez-vous de présentation du projet.

L'objectif de cette visite était d'informer les patients sur la technique et le protocole (avantages, bénéfices attendus, effets secondaires, organisation de la prise en charge....), l'évaluation clinique de la présence d'HAVs pharmaco-résistantes (entretien + dossier médical) et la réalisation d'un entretien motivationnel simple.

Les patients sélectionnés ont participé à une visite d'inclusion au cours de laquelle une évaluation clinique complète et le passage d'échelles ainsi que d'un test de mémoire de source ont été réalisés.

A J5 puis J28 les patients ont bénéficié d'un entretien clinique d'évaluation général puis de la réalisation des échelles ainsi que du test neuropsychologique comme le montre le schéma d'étude ci-dessus.

Les échelles

Auditory Hallucination Rating Scale (AHRS) (cf annexe 3)

Echelle principale de notre étude. L'entrevue structurée est conçue pour susciter des détails spécifiques concernant les différentes dimensions des hallucinations auditives. En posant les questions, l'interview est conçue pour évaluer les expériences du patient au cours de la dernière semaine pour la majorité des dimensions explorées (Gillian Haddock University of Manchester, 1994). Cette échelle de référence d'évaluation des HAV va permettre d'analyser l'évolution du phénomène hallucinatoire du patient au cours de l'étude.

Enfin, le patient va réaliser à l'aide d'une équipe de neuropsychologue une tâche de mémoire de source.

Clinical Global Impression Severity Scale (CGI) (cf annexe 4)

Elle permet au médecin d'évaluer avec une échelle de sept points la gravité de l'état clinique du patient. Elle consiste à répondre à la question : « En fonction de votre expérience clinique totale avec ce type de patient, quel est le niveau de gravité de l'état du patient ? ». Cette échelle permet une évaluation clinique globale de la pathologie. Les Impressions Cliniques Globales concernent l'évaluation ponctuelle de la gravité de la maladie, l'évaluation de l'amélioration globale ainsi que la mesure de l'index thérapeutique. Elles donnent une vision générale mais valide de l'état du patient de même que du rapport bénéfice/risque des traitements étudiés. Ces Impressions Cliniques Globales peuvent s'utiliser dans toute pathologie psychiatrique.

Echelle Globale du Fonctionnement (EGF) (cf annexe 5)

Elle permet au praticien d'évaluer le fonctionnement psychologique, social et professionnel sur un continuum hypothétique allant de la santé mentale à la maladie sans tenir compte d'une altération du fonctionnement due à des facteurs limitants d'ordre physique ou environnemental. Cette échelle permet au praticien d'évaluer le fonctionnement global du patient sur les deux dernières semaines de manière assez spontanée et rapide au cours d'un suivi.

Tâche de monitoring de réalité (tâche ENTENDRE inspirée de Brunelin (2006))

Nous proposons une tâche de monitoring de réalité dans laquelle le participant a 16 mots à mémoriser, 8 dans chaque consigne :

- soit "imaginez-vous entendre ce mot - source interne"
- soit "écoutez ce mot - source externe".

Dans chaque condition, la moitié des mots est à valence émotionnelle neutre et l'autre moitié à valence émotionnelle négative. Une consigne explicite qui est de mémoriser les mots et leur source.

Ensuite est proposée une tâche de mémoire de travail interférente (réciter les mois de l'année à l'envers) pour obtenir un délai de 2 minutes environ avant la phase de reconnaissance des mots. L'objectif est d'éviter le maintien des informations en mémoire de travail.

Enfin, la tâche de reconnaissance qui consiste à reconnaître sur une grille (exemple cf annexe 6), parmi 24 mots les 16 qui ont été présentés et préciser si c'était un mot imaginé ou un mot entendu mais également 8 mots "distracteurs" qui n'ont pas été présentés (4 à valence neutre et 4 à valence négative).

On utilise 3 listes de mots différentes (sensiblement inspirées de celles de Brunelin) lors de cette étude (J0 - J5 - J28), pour éviter tout biais de mémorisation ou d'apprentissage.

3 types d'erreurs possibles:

- non-reconnu (simplement un problème de reconnaissance, mémoire pure)
- biais interne (mot entendu perçu comme s'il avait été imaginé) = marqueur trait des HAV (pas d'intérêt dans notre étude)
- biais externe (mot imaginé perçu comme s'il avait été entendu) = marqueur d'état des HAV

Cette tâche est réalisée par notre équipe de neuropsychologues participant à l'étude.

Nous nous intéressons ici à la mémoire de réalité.

D - RESULTATS

Caractéristiques de la population

Les participants ont été inclus entre Juin 2015 et Aout 2015.

Neuf patients ont été reçus en visite de sélection, un ne s'est pas présenté à l'entretien de pré inclusion, un autre n'a pas été inclus suite à la disparition des HAV après la mise sous traitement injectable. Un patient qui présentait également les critères d'inclusion n'a pas été pré admis devant le risque d'être perdu de vue par mauvaise adhésion générale aux soins. Enfin un des patients est décédé au domicile brutalement suite à un arrêt cardio-respiratoire quelques jours avant la visite d'inclusion.

Cinq patients ont complété l'étude sur la période considérée avec une évaluation globale à 1 Mois après 5 jours de protocole de stimulation.

L'âge moyen des patients est de 36,4 ans (29 à 42 ans). Nous avons inclus 4 hommes et une femme.

La durée moyenne d'évolution de la schizophrénie est de 16 ans (4 à 25ans).

PATIENT 1

Mr V. est un patient de 29 ans qui présente une schizophrénie depuis 4 ans. Il a été hospitalisé pour quelques heures à 3 reprises lors des prémices de la pathologie puis a connu une hospitalisation prolongée pour décompensation psychotique aigue et consommation importante de cannabis. Actuellement le patient est plus ou moins stable et bénéficie d'un traitement injectable par aripiprazole injectable retard depuis début avril 2015 mais présente une symptomatologie hallucinatoire importante responsable d'un retentissement fonctionnel marqué.

Le patient vit chez sa mère et sa demie sœur, il n'a jamais connu son père, est célibataire. Il est consommateur régulier de cannabis depuis l'âge de 14 ans et n'a que peu travaillé dans le passé (serveur dans un bar à Paris), époque où il a consommé de nombreuses drogues (cannabis, cocaïne et hallucinogènes) qui le mettaient en "état de transe". Dans ce contexte a lieu une première crise clastique avec hétéro agressivité, des éléments délirants et des HAV intenses qui nécessitent une hospitalisation brève à Sainte Anne. Sa mère est sa seule ressource et l'étaye au quotidien au domicile. Il dispose de l'AAH depuis bientôt 1 an et désire devenir trader.

En septembre 2012 Mr V est hospitalisé sous contrainte pour une décompensation psychotique aigue et prise de toxiques. Il présentait un contact psychotique, de l'hostilité et de l'hétéro agressivité envers le personnel, nécessitant sédation et contention, le discours était

désorganisé et diffluent avec des barrages. Les éléments délirants étaient riches, avec des hallucinations cénesthésiques ("mal dans tout le corps", "ne sent plus ma flore intestinale et mes bronches", "une grosse veine qui remonte dans mon aisselle") ainsi que des HAV très envahissantes avec un syndrome d'influence. Le délire présentait des thèmes de persécution et de contamination ("j'ai le SIDA"). Au cours du séjour le patient a bénéficié d'un traitement par rispéridone 8mg/j qui a permis une stabilisation de la dimension anxieuse et affective diminuant ainsi son agressivité. Les éléments délirants bien qu'atténués persistent avec notamment des HAV.

Il est pris en charge dans une structure de réhabilitation psycho-sociale depuis 2013, il s'y rend cinq fois par semaine pour participer à des activités thérapeutiques, a créé des liens avec certains patients et est investi dans les activités physiques et sportives. Un projet ATP a été proposé mais le patient ne se positionne pas clairement sur ce relais de prise en charge. Il présente également des éléments délirants à thème de persécution envers certains membres du personnel soignant sous l'influence des HAV pluriquotidiennes dont il souffre ("j'entends sa voix dans ma tête, il me veut du mal"...). La rispéridone a été remplacée en mai 2014 par de l'aripiprazole 20 puis 30 mg suite à l'apparition d'une dysfonction érectile invalidante chez le patient. L'observance des derniers mois était aléatoire nécessitant l'instauration par antipsychotique à action prolongée pour éviter la recrudescence régulière des HAV. En dehors de cette structure, il a présenté peu d'initiatives, mais désire devenir trader "comme mon voisin" sans formation avec un discours très rationalisé. Il a peu de contacts sociaux hormis quelques copains avec qui il prend de temps en temps l'apéritif en fin de journée.

Le patient présente les critères d'inclusions et accepte de participer à cette étude pilote après avoir reçu les documents de Consentement éclairé écrit signé et la remise de notice d'information. Notons cependant que le patient présente une amélioration globale depuis quelques semaines en rapport avec l'instauration de l'antipsychotique d'action prolongée mais souffre toujours autant d'HAV.

A la visite d'inclusion 03/07/15

Lors de l'évaluation clinique, le patient présentait un discours plus cohérent et un contact de meilleure qualité. Le patient se dit plus dynamique et entreprenant au quotidien avec un meilleur insight "je vais mieux", "avant j'oubliais souvent mon traitement". Il présente moins d'effets secondaires en rapport avec le traitement. Son implication au centre de jour est accrue et plus constante mais la persistance des HAV reste un frein à l'amélioration de son état dans les dimensions sociale et professionnelle ou encore familiale.

Le passage de l'échelle AHRS (score 26/44) montre la présence d'HAV régulières pluriquotidiennes. Celles-ci durent plusieurs minutes, sont responsables d'insultes et d'un syndrome d'influence et entraînent une détresse modérée chez le patient. Le retentissement sur le quotidien reste marqué avec l'incapacité ou la difficulté dans le fonctionnement social. L'origine des voix est floue pour le patient et il est important de noter qu'elles sont au nombre de 5 à 10 voix différentes, qu'elles lui parlent à la seconde et troisième personne et qu'il n'a aucun contrôle sur celles-ci.

L'échelle CGI donne un score d'évaluation de gravité de la pathologie de 4/7. Le patient exprime des difficultés modérées et présente tout de même une altération du fonctionnement global en rapport avec la symptomatologie hallucinatoire pharmaco-résistante.

L'échelle EGF donne un score de 41/100. En effet le patient présente des HAV invalidantes. Ces dernières entraînent des difficultés de fonctionnement global évidentes dont le patient n'a que peu conscience. Elles ont pour conséquences une altération du fonctionnement.

La tâche de mémoire de source réalisée montre 16/24 bonnes réponses, 2 biais internes, 2 biais externes.

Protocole TDCS du 06/07/2015 au 10/07/2015

Durant la semaine de stimulation on note un changement dans le comportement et le discours du patient. En effet, le contact est méfiant à J1 en rapport avec une anxiété qui précède les premières séances. Le discours lui, est quelque peu désadapté avec une légère désinhibition, de la familiarité et une hostilité envers un opérateur en rapport avec les HAV antérieurement décrites. A J1, le patient au lendemain des deux premières séances, décrit une éclipse attentionnelle le soir lors d'une conversation pendant l'apéritif (2 verres de pastis), s'être couché plus tôt (19h vs 23h) et une absence totale d'HAV. A J2 le patient décrit à nouveau une éclipse attentionnelle lors d'une conversation en soirée. A J3, le patient décrit une HAV unique et menaçante de quelques secondes responsable d'une anxiété importante mais résolutive rapidement.

Au total on constate sur le plan clinique une diminution significative des HAV. Le patient a présenté au cours de la semaine un contact amélioré avec une critique de son comportement vis à vis du membre de l'équipe considéré comme persécuteur. Le discours était plus adapté avec une disparition du comportement familier et désinhibé. Il a également décrit un fonctionnement social amélioré avec une nette diminution des interférences qu'engendraient les voix.

Malgré des scores AHRS sensiblement identiques (26/44 à J0 vs 24/44 à J5), le patient n'a présenté qu'un seul épisode bref d'HAV comme décrit ci-dessus contrairement à la fréquence

habituelle qui est pluriquotidienne, prolongée et regroupant de nombreuses voix distinctes influentes.

La CGI donne un score de 2/7 avec une amélioration significative du patient qui est corrélée directement à la diminution des HAV.

L'échelle EGF montre une amélioration (51/100) sur le déroulement de la semaine, avec la possibilité d'avoir plus d'interactions sociales, de pouvoir réaliser des activités sans influence des voix. Le patient évoque de lui-même une amélioration et émet la volonté de trouver du travail à terme.

En terme de tolérance les résultats se rapprochent de ceux des études antérieures à savoir des sensations de picotements, des démangeaisons et rougeurs en regard de l'électrodes modérés clairement en rapport avec la stimulation. Notons que la tolérance lors des séances n'a pas été améliorée car le patient souffrait d'un érythème solaire. Il est à noter une asthénie vespérale le premier jour et 2 éclipses attentionnelles qui font évoquer un phénomène en rapport avec la stimulation sus orbitaire droite par l'anode.

En ce qui concerne la tâche de monitoring de réalité, on retrouve 15/24 bonnes réponses, 2 biais internes et 1 seul biais externe.

Visite d'évaluation à 1 mois 03/08/2015

Lors de l'entretien, le contact est de bonne qualité, le patient semble plus détendu. Il allègue une amélioration de son état depuis la réalisation du protocole "je n'ai eu qu'une hallucination en 4 semaines de quelques secondes et non menaçante". Il semble dans une meilleure alliance thérapeutique "la pique m'a fait du bien et les séances aussi", il ne présente plus d'élément de persécution envers certains soignants dont il entendait la voix l'insulter. Cependant le discours reste rationalisé avec un projet professionnel en inadéquation avec son état de santé et ses capacités "je veux toujours être trader". Le patient est également assidu en terme de présence au centre de jour, ne s'y rendant pas de manière régulière comme à l'habitude. Il justifie cet absentéisme par la participation à des travaux au domicile maternel (chose qu'il n'était pas capable de faire auparavant) dont l'association avec les activités du centre de jour entraîne trop d'asthénie. Il se dit également plus irritable car il n'a pas l'habitude de travailler depuis des années. Il se dit moins anxieux. Le bénéfice social est important avec de meilleures interactions avec son entourage "je suis plus libre, j'ai plus de plaisir sans les voix". Enfin il a commencé des révisions pour passer le code de la route en vue d'obtenir son permis de conduire.

L'AHRs montre une amélioration significative avec un score de 0/44 à J28. En effet, le patient a présenté une seule et unique voix brève et non menaçante à J7.

La CGI gravité de la maladie montre une amélioration avec un score à 3/7. Même si le patient a une conscience minime de ses troubles et de leurs conséquences, il est beaucoup plus actif au quotidien et capable de reconnaître un bénéfice réel de sa prise en charge (centre de jour, tDCS, APAP).

La CGI amélioration qui évalue le bénéfice thérapeutique donne un score de 2/7. L'amélioration des HAVs, critère de jugement principal, est flagrante en terme d'échelle mais également sur le plan clinique. Le patient adhère plus aux soins et a conscience des bénéfices de la prise en charge psychiatrique. Il est plus dynamique et présente une amélioration des interactions sociales.

L'EGF à J28 donne un score de 61/100. Mr M présente une symptomatologie modérée avec un discours désorganisé, des éléments de rationalisation et un faible insight. Le projet professionnel reste non viable mais le patient n'est plus handicapé par les hallucinations, améliore sa relation à l'entourage et peut élaborer des projets réalisables (permis de conduire).

Ensuite, le test de mémoire de source montre 13/24 bonnes réponses. On retrouve une majoration des biais d'internalisation (3) et d'externalisation (4).

Enfin, le patient n'allègue aucun effet secondaire notable durant les 3 semaines post stimulation.

Données brutes Patient 1 :

AHRS	J0	J5	J28	EVOLUTION
Frequency	2	1	0	J5 pas quotidiennes
Duration	2	1	0	J5 brèves
Location	1	1	0	
Loudness	2	2	0	
Beliefs re-origin	3	2	0	J5 moins d'origine externe
Amount of negative content of voices	3	4	0	J5 unique HAV négative
Degree of negative content	2	4	0	J5 négativité intense
Amount of distress	3	4	0	J5 toutes (unique)
Intensity of distress	2	1	0	J5 HAV très anxiogène
Disruption	2	0	0	J5 aucune perturbation
Control	4	4	0	J5 aucun contrôle
Total	26	24	0	J 28 Disparition totale

ECHELLES	J0	J5	J28
EGF	41	51	61
CGI Gravité	4		2
CGI Amélioration		2	2

MEMOIRE DE SOURCE		J0	J5	J28
Réponses correctes		16	15	13
Non-reconnus		4	6	2
Distracteurs corr. rejetés		8	8	6
Fausses reconnaissances		0	0	2
Biais d'internalisation	Neutres	0	1	0
	Négatifs	2	1	3
Total biais int.		2	2	3
Biais d'externalisation	Neutres	1	0	2
	Négatifs	1	1	2
Total biais ext.		2	1	4

Date	n° séance	Début	kΩ	Commentaires
06/07/2015	1	10h25	2.1	
06/07/2015	2	14h12	2.3	éclipse attentionnelle en pleine conversation, le soir (2 verres de pastis)/couché vers 19h (vs 22h-23h)
07/07/2015	3	10h50	2.3	
07/07/2015	4	14h52	2.4	éclipse attentionnelle en pleine conversation, le soir
08/07/2015	5	10h17	2.2	
08/07/2015	6	14h13	2.6	HAV menaçante le soir/1 verre de pastis
09/07/2015	7	10h30	2.4	
09/07/2015	8	14h13	2.6	1 verre de pastis
10/07/2015	9	10h23	2.6	
10/07/2015	10	14h15	2.4	

Effets Indésirables	INTENSITE (colonne 1) ET LIEN (colonne 2) 1/jours									
	J1		J2		J3		J4		J5	
Céphalées	1		1		1		1		1	
Cervicalgies	1		1		1		1		1	
hyperesthésie du cuir chevelu	1		1		1		1		1	
Picotements	2	5	3	5	2	5	3	5	2	5
démangeaisons	2	5	2	5	2	5	2	5	2	5
sensation de brûlure	1		1		1		1		1	
rougeur au niveau de la peau	2	5	1		2	5	1		1	
Fatigue	1		2	2	2	1	2		1	
troubles de la concentration	4	1	4	1	4	1	4	1	3	3
modification rapide de l'humeur	1		1		3	3	1	1	1	
autre:			éclipse attentionnelle la veille	4	éclipse attentionnelle la veille	4				
			Sensation de décharge électrique (crâne) - 4	5	sensation décharge électrique + flash lumineux post séance - 4	5				

Discussion Patient 1 :

Les résultats sur le plan clinique montrent une amélioration significative de l'état de Mr V dès J5 avec un seul épisode hallucinatoire bref et une amélioration sensible du contact et du discours, améliorant ses interactions quotidiennes. Ces résultats ont été confirmés à J28 où il n'a présenté qu'une HAV brève et non menaçante à J7. Cependant des éléments de désorganisation et de rationalisation du discours persistent malgré une amélioration du fonctionnement général. Le point positif est l'amélioration sensible de l'adhésion aux soins et de l'insight. Si on se réfère à l'AHRS, à J5 le patient ne présente qu'une amélioration de 8% (HAV très menaçante et anxiogène sur la semaine) qui n'est pas représentative de l'état clinique du patient. A J28 le patient présente 100% d'amélioration sur l'AHRS 0/44.

Nous avons également constaté des améliorations sur les différentes échelles. La CGI amélioration montre un effet important du traitement. L'EGF s'améliore de 20 points et montre des changements dans le fonctionnement quotidien du patient qui est plus actif et élabore certains projets viables.

Pour la mémoire de source, concernant le fonctionnement mnésique général, les performances de réponses correctes diminuent au fil des évaluations ce qui rend difficilement interprétable l'évolution des patterns de réponses évaluant la mémoire de source. Le nombre total d'erreurs d'attribution est fluctuant au cours du mois. Dans le détail, le nombre de biais internes reste stable entre J0 et J5 mais est plus important à un mois, en contradiction avec l'hypothèse selon laquelle les biais internes sont un marqueur-trait des HAV et qu'ils devraient donc rester stables aux 3 temps d'évaluation. Pour les biais externes, il y a une amélioration au cours de la semaine de traitement (2 à J0 et 1 à J5) mais une aggravation à un mois (4 à J28) alors que parallèlement il y a une amélioration de la symptomatologie hallucinatoire. Concernant la valence émotionnelle, pour les biais internes il semble exister un effet à l'inclusion et à l'évaluation à un mois. En effet, les erreurs d'attribution sont isolées sur les mots à valence négative. En revanche, à court terme après le traitement (J5) il n'y a pas d'effet de la valence. Pour les biais externes, il n'y a pas d'effet de la valence à J0 et à J28. Toutefois, à court terme, l'unique erreur d'attribution porte sur un mot à valence négative. Cet élément peut être mis en lien avec l'HAV qui a eu lieu au cours de la semaine de traitement dont le contenu était particulièrement négatif.

Enfin le patient a présenté une bonne tolérance au protocole, on ne retrouve que des effets secondaires bénins et fréquents comme dans la littérature.

PATIENT 2

Mr B, est un patient de 30 ans qui souffre de schizophrénie paranoïde depuis 2003. Il a commencé à présenter des symptômes à la fin de l'adolescence dans un contexte de consommation régulière et importante de cannabis. Une première hospitalisation a eu lieu en 2004 dans un contexte de consommation massive de cannabis avec troubles psycho-comportementaux dont le patient n'arrive pas à se souvenir et pour lequel il a reçu un traitement antipsychotique. Une nouvelle hospitalisation a été nécessaire, peu de temps après, pour décompensation psychotique aigue dans un contexte de consommation importante de cannabis et mauvaise observance du traitement initialement instauré. Le patient présentait à cette époque un contact psychotique et hostile, un discours désorganisé et diffluent des éléments délirants à thème de persécution ainsi que des HAV. Il présentait un mauvais insight et avait refusé un traitement injectable qui lui avait été proposé face au risque majeur de rechute. Dans les suites de sa prise en charge, il bénéficiera de 3 hospitalisations psychiatriques ainsi qu'une prise en charge à l'ATP durant 3 ans. Il est actuellement pris en charge depuis mars 2015 en centre de jour psychiatrique à raison de 4 à 5 jours par semaine, le patient présente des HAV à raison de 3

à 4 fois par semaine et une symptomatologie négative qui restent invalidantes au quotidien et génératrices d'anxiété importante.

Le patient vit chez ses parents, est célibataire et sans emploi à l'heure actuelle du fait des troubles présentés. Le sevrage du cannabis a été réalisé. Le patient bénéficie de l'AAH depuis 2006. Sa famille est sa seule ressource et l'étaye au quotidien au domicile. On note dans l'histoire familiale un antécédent de schizophrénie paranoïde chez un oncle maternel.

En mars 2006 Mr B est hospitalisé sous contrainte dans un contexte de rupture thérapeutique avec décompensation psychotique et hétéro-agressivité. Le contact est altéré, psychotique et hostile, le discours est désorganisé, diffluent et présente des barrages. Les éléments dissociatifs sont importants et le délire est riche et polymorphe. Il présente des éléments délirants de persécution avec des HAV importantes responsables d'un automatisme mental, de thématiques mystique, érotomaniacale (chanteuse connue) ainsi que d'empoisonnement ("le traitement me fait mal dans le corps") de mécanismes interprétatif, intuitif et imaginatif. Mr B présente toujours des HAV, est traité par risperidone 6mg/j, cyamemazine 25x3/j.

Une nouvelle hospitalisation est nécessaire entre juillet et décembre 2011 sous contrainte (puis en libre) suite à une crise clastique (se fracture la main) au domicile et rupture thérapeutique. Le contact est altéré avec mutisme et hostilité. Le patient présente des éléments délirants avec HAV importantes à thèmes de persécution (de l'entourage et des voix menaçantes), mystique avec syndrome d'influence "je suis guidé par les anges". Il décrit plusieurs voix qui parlent de lui à la 3ème personne (hommes et femmes) dit que les oiseaux communiquent avec lui. Le patient est en échec de sevrage cannabique. Le patient est mis sous clozapine 400/j plus aripiprazole 10mg/j puis majoré mais les HAV persistent. Un projet ATP est instauré parallèlement.

En janvier 2012 il intègre l'ATP mais son évolution y est difficile face à l'intensité des hallucinations auditives, d'un apragmatisme important ainsi qu'un trouble des conduites alimentaires avec anorexie. En août 2012 devant la majoration des difficultés à l'ATP et des angoisses psychotiques massives empêchant notamment le déplacement en transports en commun le patient est de nouveau hospitalisé. Au cours du séjour, Mr B présente un syndrome délirant à thème de persécution, un amaigrissement ainsi qu'un repli massif responsable d'un isolement social important. L'aripiprazole est remplacé par de l'amisulpride 800mg/j ce qui atténue les HAV partiellement et permet un retour à l'ATP avec peu de changements.

En octobre 2013 le patient a bénéficié de séances de training neuropsychologique qui n'ont pas amélioré ses performances. L'instauration récente de sertraline a jugulé l'anorexie et les plaintes somatiques. En mars 2014, le patient a bénéficié de séances de rTMS mais sans efficacité "j'entendais des voix pendant les séances, il n'y a eu aucun changement".

En mars 2015, la prise en charge en ATP doit être interrompue face à la symptomatologie négative importante du patient qui demande une assistance individuelle pour la réalisation de tâches simples mais également de la persistance des HAV qui l'envahissent en permanence. En centre de jour, le patient ne présente guère d'amélioration et participe modérément aux activités qui engendrent de l'asthénie.

Le patient présente les critères d'inclusion et de non inclusion et accepte de participer à cette étude pilote après avoir reçu les documents de Consentement éclairé écrit signé et la remise de notice d'information.

A la visite d'inclusion le 06/07/2015

Le patient présente un contact correct mais émoussé et méfiant, le discours est cohérent et adapté. Il est motivé mais anxieux avant la première séance craignant des effets secondaires et un échec de la tDCS. Il reste assez déficitaire avec un apragmatisme franc, un ralentissement psychomoteur, est isolé et présente des idées de persécution induits par les HAV dont il souffre de manière récurrente. Les HAV entraînent un isolement social et sont responsables d'un syndrome d'influence.

L'échelle AHRS donne un score de 18/44. Mr B décrit des voix pluri hebdomadaires, mais non quotidiennes qui peuvent durer plusieurs secondes voire plus. Ces voix sont décrites comme venant de l'intérieur et de l'extérieur, cependant le patient les met en rapport avec la maladie. Les HAV sont décrites comme désagréables et menaçantes avec des insultes et des consignes ordonnées au patient en lui parlant à la 2eme et à la 3eme personne. Cette symptomatologie entraîne de graves difficultés dans la vie quotidienne du patient qui nécessite d'être étayé par son entourage et le personnel soignant.

La CGI donne un score de gravité de 6/7. Le patient présente en effet des troubles majeurs au quotidien qu'il est capable de décrire et qui sont constatés par l'entourage et les soignants. Les symptômes négatifs sont responsables d'un apragmatisme franc mais l'influence des voix interfère avec les activités quotidiennes à réaliser par le patient.

L'échelle EGF montre un score de 33/100 qui semble en rapport avec le score de l'échelle précédente. Le handicap est quotidien et important comme décrit ci-dessus.

Lors du test de monitoring de source, Mr B présente 12/24 bonnes réponses, 2 biais internes et 2 biais externes.

Protocole TDCS du 07/07/2015 au 11/07/2015

Durant la semaine de stimulation, on ne note pas de changement de comportement franc du patient.

Cependant celui-ci semble plus détendu et présente une amélioration du contact en arrivant plus souriant et présente un discours plus fluide.

Au décours de la première séance le patient est anxieux, symptôme que l'on retrouve aisément à ce stade. Les séances se déroulent normalement sans réaction notable. A J2 après 4 séances, le patient a présenté une HAV de quelques secondes en fin d'après-midi, phénomène qu'il présente à nouveau à J4.

L'évaluation à J5 après les 10 séances, montre une amélioration du score AHRS (14/44 vs 18/44). L'analyse clinique des hallucinations montre une diminution de la durée, de la fréquence et de l'intensité des voix qui sont produites uniquement dans la tête du patient. Les 2 HAV n'ont pas été menaçantes contrairement aux HAV initiales. Le patient a décrit une amélioration de son état ce qui lui a permis de réaliser durant la semaine plus d'activités avec son entourage.

En terme de tolérance, on retrouve les effets indésirables bénins et fréquents de la TDCS avec picotements, démangeaisons et rougeurs lors des séances. Notons cependant une amélioration de la tolérance au cours des séances alléguée par le patient. Le patient a présenté entre 8 et 5 minutes avant la fin de chaque séance une asthénie modérée qui a cessé spontanément dans les minutes qui ont suivi la séance.

L'échelle CGI Amélioration donne un score de 3/7. On constate une amélioration de la symptomatologie hallucinatoire. Les interactions sociales sont légèrement améliorées, le vécu affectif du patient vis à vis des HAV est moins intense.

L'échelle EGF donne un score légèrement amélioré à 40/100. Le patient a été capable de réaliser plusieurs activités au cours de la semaine alors qu'il semblait plus en retrait et isolé avec un apragmatisme important et des voix handicapantes. Le discours reste pauvre avec une altération du sens des réalités.

Enfin, lors du test de monitoring de source, le patient a présenté 13/24 bonnes réponses, 1 seul biais interne et 1 seule biais externe ainsi qu'une fausse réponse.

Visite d'évaluation à M1 : 04/08/2015

Le patient arrive plus souriant, il est détendu et calme. Bien qu'il présente un émoussement affectif et un discours pauvre on le sent plus dans l'échange. Il s'est rendu au Maroc (pays d'origine) avec sa famille pour les vacances. Il a rencontré des membres de la famille et a participé aux conversations, aux activités, et a pu réaliser diverses tâches au domicile et en extérieur. Il constate une amélioration de son autonomie, il n'a pas été envahi par les HAV qui «ont disparu, je n'en n'ai pas entendu, j'étais moins angoissé». Il se dit par contre toujours méfiant dans la rue, rencontrer des gens l'angoisse avec un vécu persécutif de

mécanisme interprétatif et intuitif et des éléments de rationalisation. On constate donc une amélioration des HAV avec cependant un maintien du délire qui est indépendant des voix. Enfin les symptômes négatifs restent présents mais là encore semblent atténués.

Sa mère qui l'accompagne à l'entretien est très satisfaite des progrès réalisés. Elle a recherché la présence de voix toutes les 48h «il n'en avait pas». Il a pu sortir, il parlait plus avec la famille, a pu planifier sa journée et faire ses courses, « il reste anxieux au moment de sortir car il a peur d'être jugé par les gens, mais quand on sort il est bien ». Elle constate moins d'isolement et une amélioration des interactions sociales ainsi que du dynamisme malgré l'asthénie et l'apragmatisme patents.

A J28 le score AHRS est de 0/44 et montre une disparition totale des HAV. Sa mère relate un effet positif du protocole de J0 à J5 et une disparition totale depuis J7-8.

La CGI Gravité maintien un score à 5/7. Bien que le patient ne soit plus halluciné, qu'il soit plus dynamique, il reste cependant délirant à bas bruit ce qui génère des angoisses légères mais surtout la symptomatologie déficitaire est présente et handicapante.

La CGI amélioration montre cependant une forte amélioration après traitement avec disparition totale des HAV et diminution des déficits. Le score est de 2/7.

Le test de mémoire de source retrouve 20 bonnes réponses et un seul biais d'externalisation à valence neutre.

Le patient n'allègue aucun effet secondaire suite au protocole.

Données brutes patient 2 :

AHRS	J0	J5	J28	EVOLUTION
Frequency	1	1	0	
Duration	1	1	0	
Location	3	1	0	J5 localisation extérieure
Loudness	2	1	0	J5 moins fortes
Beliefs re-origin	1	1	0	
Amount of negative content of voices	1	0	0	J5 disparition contenu négatif
Degree of negative content	2	0	0	
Amount of distress	0	4	0	J5 contenu anxiogène
Intensity of distress	0	1	0	
Disruption	3	0	0	J5 pas de perturbation
Control	4	4	0	J5 aucun contrôle
Total	18	14	0	J28 disparition totale

ECHELLES	J0	J5	J28
EGF	33	39	51
CGI Gravité	6		5
CGI Amélioration		3	2

TEST MEMOIRE DE SOURCE		J0	J5	J28
Réponses correctes (max 24)		20	20	20
Non-reconnus		0	1	3
Distracteurs corr. Rejetés (max8)		8	7	8
Fausses reconnaissances		0	1	0
Biais d'internalisation	Neutres (max4)	2	1	0
	Négatifs (max4)	0	0	0
Total biais int. (max8)		2	1	0
Biais d'externalisation	Neutres (max4)	2	0	1
	Négatifs (max4)	0	1	0
Total biais ext. (max 8)		2	1	1

Date	n° séance	Début	kΩ	Commentaires
07/07/2015	1	10h10	2.2	Anxieux ++
07/07/2015	2	14h14	2.4	
08/07/2015	3	9h32	2.7	
08/07/2015	4	13h36	2.2	HAV en fin d'après-midi
09/07/2015	5	9h50	2.2	
09/07/2015	6	13h40	2.5	
10/07/2015	7	9h35	2.3	
10/07/2015	8	13h35	3.2	HAV courte durée
11/07/2015	9	10h02	2.8	
11/07/2015	10	13h34	3	

Effets indésirables	INTENSITE (colonne 1) ET LIEN (colonne 2) 1/jours									
	J1		J2		J3		J4		J5	
Céphalées	1		1		1		1		1	
Cervicalgies	1		1		1		1		1	
hyperesthésie du cuir chevelu	1		1		1		1		1	
Picotements	3	5	3	5	2	5	3	5	2	5
Démangeaisons	2	5	2	5	1		2	5	3	5
sensation de brûlure	1		1		1		1		1	
rougeur au niveau de la peau	2	5	2	5	1		1		3	5
Fatigue	2	1	1		4	5	2	5	2	1
troubles de la concentration	2	1	2	1	1		1		1	
modification rapide de l'humeur	1		1		1		1		1	
autre:										

Discussion Patient 2 :

A J28 on constate une amélioration clinique nette du patient avec disparition des HAV, un meilleur contact, un patient plus actif et plus investi socialement. On constate un délire à minima et des symptômes déficitaires qui restent handicapants mais avec moins de répercussions fonctionnelles.

Les performances à la tâche de mémoire de source ci-dessus mettent en évidence un maintien des performances mnésiques globales aux trois temps de l'évaluation. Le nombre total d'inversion a diminué entre J0 et J28. Le nombre de biais externes a diminué entre J0 et J5 et s'est maintenu à J28. L'effet de la valence émotionnelle sur les biais externes est fluctuant au cours du protocole, portant uniquement sur les mots neutres à J0 et J 28 et sur un mot négatif à J5.

Les échelles CGI et EGF sont en rapport avec l'évolution clinique du patient depuis la réalisation du protocole. Elles suggèrent une amélioration fonctionnelle avec de meilleures interactions sociales mais également des symptômes positifs hallucinatoires en régression complète et une diminution des symptômes négatifs légère.

A J5, on a constaté une amélioration clinique mais également sur le score AHRS qui montre une diminution de 22% des HAV. Plus apaisé et de meilleur contact, Mr B reste cependant déficitaire.

La tolérance au protocole est bonne avec prédominance d'effets indésirables bénins et fréquents d'intensité faible à modérée (picotements, démangeaisons, asthénie).

PATIENT 3

Mr R 42 ans, droitier, souffrant depuis de nombreuses années d'une schizophrénie paranoïde sévère avec présence d'HAV résistantes. Il n'a pas présenté de troubles particuliers jusqu'au lycée puis a présenté une décompensation psychotique aiguë et entraîné une hospitalisation en unité de soins psychiatriques. Le diagnostic de schizophrénie a été posé au décours de l'hospitalisation et durant le suivi ultérieur. Il a été hospitalisé à de nombreuses reprises pour décompensations psychotiques aiguës au début de sa maladie dans le cadre d'une pathologie relativement résistante aux traitements antipsychotiques.

Le patient n'a plus été hospitalisé depuis 2013 et est suivi en CATTP 2 à 3 fois par semaine et en CMP. Dans son historique, on retrouve l'utilisation de plusieurs antipsychotiques dont l'efficacité n'a été que très partielle, une prise en charge par des sismothérapies dans un contexte délirant massif avec angoisses très intenses et risques de passages à l'acte imminents à visée d'autolyse. Enfin, il a bénéficié de séances de rTMS en 2003 sur Paris dans le but de réduire ses HAV quasiment permanentes, sources de délire très riche et d'angoisses massives, mais avec une efficacité non satisfaisante. Lors de ce protocole la patient a présenté une dystonie de la mâchoire invalidante qui a généré l'inquiétude de ses parents et les HAV ont persisté.

Ses parents sont très présents dans la prise en charge, il vit au domicile parental, n'a jamais travaillé et dispose de l'AAH. Au domicile il demeure peu actif et reste délirant ce qui crée une grande détresse pour son entourage. Il évite d'écouter la télévision et la musique car selon lui cela majore les HAV. Il présente des périodes d'agitation avec des cris répétés dans les moments d'angoisse massive. Il est très apragmatique et inactif et ne peut participer que très épisodiquement aux activités quotidiennes et sorties occasionnelles de la famille.

Actuellement suivi au CATTP et CMP, Mr R a un contact bizarre, psychotique avec un émoussement affectif et une tension interne quasi permanente du fait des éléments délirants. Le discours est complètement désorganisé et extrêmement rationalisé avec des éléments dissociatifs et une ambivalence constante. Le délire est très riche, mal systématisé, auquel il adhère totalement avec des thématiques comme la persécution "on va agresser mes parents, on va me faire du mal, j'ai peur qu'on tue mon père", mais aussi alimentaire "je ne peux pas manger de lardon car c'est mes parents, ni de poires car c'est le malheur". Le délire prend également une connotation religieuse et mystique (il reçoit des messages divins et demande la béatification). Le délire a également une thématique de filiation "j'ai 3 pères, mon père s'appelle Gloda". Les mécanismes sont multiples, imaginatif, intuitif, interprétatif et hallucinatoire acoustico-verbal. Les HAV sont omniprésentes, le patient a régulièrement des attitudes d'écoute et soliloque. Les

HAV sont responsables d'un syndrome d'influence "elles me disent de faire des choses dans la journée, et me menacent ainsi que ma famille". Ces éléments très envahissant sont sources d'angoisses psychotiques massives accentuées par l'absence totale de critique du patient et aucun insight. De plus, le patient ne présente aucune censure et évoque son délire du moment aux autres patients ce qui génère des tensions importantes au sein des structures et met en avant une incapacité importante à établir des relations sociales viables. Enfin, le patient demeure apragmatique du fait de cette grande désorganisation psychique ce qui le rend inapte à réaliser de nombreuses tâches de la vie courante.

Son traitement actuel de fond antipsychotique est composé de Clozapine 400 mg/j et risperidone 12mg/j ainsi que d'un traitement à visée anxiolytique et sédatif.

Le patient présente les critères d'inclusions et de non inclusion et accepte de participer à cette étude pilote après avoir reçu les documents de Consentement éclairé écrit signé et la remise de notice d'information.

A la visite d'inclusion 16/07/2015

Lors de la visite d'inclusion le patient est accompagné de sa mère afin de décrire plus objectivement son comportement et son état actuel. Le patient est calme, le contact reste bizarre et psychotique avec un maniérisme. Le discours est désorganisé et très diffluent, avec des éléments de rationalisation comme à l'habitude. Le patient présente des éléments délirants de thématiques multiples et riches. Enfin on retrouve une attitude d'écoute brève durant l'entretien où le patient dit avoir entendu une voix étrangère. Sa mère relate des difficultés au domicile avec des cris répétés. Mr R et sa famille sont motivés par la tDCS qu'ils voient comme une petite chance d'apaiser leur quotidien.

L'AHRS retrouve un score de 30/44. Les voix sont présentes plusieurs fois par jour et peuvent durer pendant plus d'une heure mais il existe des périodes dans la journée sans hallucinations. Les voix sont essentiellement de localisation et d'origine extérieure, et décrites comme des murmures par Mr R. Le contenu des voix est majoritairement menaçant et insultant (envers le patient et son entourage), des ordres sont donnés de manière régulière par les voix, ce qui cause une grande détresse. Mr R présente une grave altération de la qualité de vie en rapport avec les voix et nécessite une prise en charge régulière et continue, ainsi qu'un étayage important au quotidien par son entourage. Enfin il pense pouvoir contrôler les HAV la majorité du temps.

La CGI Gravité donne un score de 7/7. Le patient présente une symptomatologie lourde, nécessite un suivi très régulier en CATTP et CMP ainsi qu'un soutien familial important. Le

retentissement est à tous les niveaux avec une perte d'autonomie importante. Les éléments délirants et l'absence d'insight créent une grande détresse.

L'EGF donne un score de 25/100. En effet, si on reprend l'histoire de la maladie du patient on constate que le comportement est notablement influencé par des idées délirantes, des hallucinations, des troubles graves de la communication et du jugement. Mr R est incapable de fonctionner dans presque tous les domaines.

La tâche de mémoire de source retrouve 17/24 bonnes réponses, 2 biais internes et 3 biais externes.

Protocole tDCS 20/07/2015 au 25/07/2015

Lors de la première séance le patient présente une anxiété d'anticipation. Les séances se déroulent normalement sans complication apparente.

L'état clinique du patient en fin de protocole montre un patient plus détendu, de meilleur contact bien que le discours reste désorganisé et diffluent. Il allègue une absence d'HAV durant la période de protocole. Le patient reste motivé et impliqué notamment pour le test de mémoire de source. Malgré tout le patient reste envahi par des éléments délirants importants.

Un entretien avec sa mère confirme l'amélioration clinique au domicile et en extérieur, le patient est plus calme et de meilleur contact, ne crie plus au domicile, ne présente plus d'attitude d'écoute ni ne soliloque.

L'AHRS à J5 montre une disparition totale des HAV (0/44 à J5). Le patient évite d'écouter la musique et la télévision au domicile (sources de déclenchement des HAV selon lui), sa mère confirmant l'absence d'hallucinations durant la semaine au domicile.

La CGI Amélioration donne un score de 3/7 à J5. On note un bénéfice de la technique de neurostimulation sur les HAV.

L'EGF est améliorée (25/100 à J0 vs 37/100 à J5). En effet on constate que Mr R présente toujours une altération du sens de la réalité ou de la communication et une déficience majeure dans plusieurs domaines (les relations familiales, le jugement, la pensée...).

Le test de monitoring de source à J5 montre une absence d'amélioration avec 15/24 bonnes réponses, une majoration des biais internes (3 à J5 vs 2 à J0) et des biais externes (4 à J5 vs 3 à J0).

En terme de tolérance, on retrouve des sensations de picotement et des démangeaisons légères à modérées en début de séances qui sont rapidement contrôlées par l'ajout de sérum salé. On constate un flash lumineux en fin de 4ème séance.

Visite d'évaluation à 1 mois 14/08/2015

Le patient est accompagné de sa mère. Lors de l'entretien il est plus apaisé, plus calme, le discours reste désadapté et diffluent, du fait du délire, avec des éléments de rationalisation et un maniérisme marqué. Il allègue des HAV régulières mais beaucoup moins intenses qu'il associe toujours à l'écoute de la télévision ou de la musique "c'est ça mon problème et personne ne le comprend". La persévération délirante se porte donc sur l'audiovisuel avec un syndrome de référence. L'entretien est clairement nuancé par sa mère qui le décrit comme plus calme, moins angoissé. Les épisodes de cris se sont nettement améliorés (un ou deux) et le contact et les interactions avec ses parents également. Elle décrit une disparition des attitudes d'écoute et le patient n'a plus soliloqué. Sa mère le décrit comme moins délirant ce qui a permis au patient d'être plus participatif au domicile, moins apragmatique et aboulique, avec des sorties en extérieur très positives (restaurant, promenade, concert).

Nous avons contacté un des psychiatres du CMP qui le connaît bien. Ce dernier rapporte depuis 15 jours une amélioration du contact, le patient bien que bizarre est apaisé avec moins d'angoisses psychotiques en rapport avec des éléments délirants qui semblent atténués (moins adhésif). Le discours est décrit comme plus adapté bien que rationalisé. Les interactions avec les autres patients sont plus adaptées et il n'évoque plus ses idées délirantes à tout bout de champ. Il semble moins halluciné également.

L'AHRS à J28 donne un score de 20/30. Les voix sont présentes au moins une fois par semaine, peuvent durer plusieurs minutes, sont décrites comme d'origine extérieure et loin de la tête et sont équivalentes majoritairement à des murmures. Mr R a la conviction que plus de la moitié des HAV vient de l'extérieur, décrit un contenu totalement négatif et dévalorisant, avec des tentatives de contrôle par les voix. Le patient décrit une absence de détresse causée par les voix, il dit arriver à mieux les contrôler. Enfin, il est plus apte à réaliser des tâches du quotidien et à avoir des activités diverses. Les voix utilisent la deuxième personne pour s'adresser à Mr R.

La CGI Gravité donne un score à 5/7 à J 28 (7/7 à J0). Effectivement, bien que le patient présente une amélioration constatée par tous les acteurs de la prise en charge, il présente toujours une symptomatologie importante. Les idées délirantes sont sources d'angoisses plus modérées et de difficultés multiples mais moins invalidantes.

La CGI Amélioration montre un score à 2/7 (vs 3/7 à J5). Le patient bien que délirant présente des moments d'apaisement sans être halluciné. Le contact présente une légère amélioration et on note moins d'angoisses psychotiques.

L'EGF donne un score de 39/100 à J28. On constate une amélioration de sa qualité de vie (plus participatif, meilleures interactions sociales) mais le patient demeure très symptomatique,

ce qui entraîne une altération de son fonctionnement global quotidien (altération du sens de la réalité en rapport avec un délire très riche et productif).

Le test de monitoring de source montre 16/24 bonnes réponses avec 1 biais interne et 2 biais externes.

Enfin, le patient n'allègue aucun effet secondaire à 1 Mois après le protocole de stimulation.

Données brutes patient 3 :

AHRS	J0	J5	J28	EVOLUTION
Frequency	2	0	1	J28 non quotidiennes
Duration	3	0	2	J28 quelques minutes
Location	4	0	4	J28 toutes origine extérieure
Loudness	1	0	1	stable
Beliefs re-origin	4	0	3	J28 intérieur et extérieur
Amount of negative content of voices	3	0	4	J28 toutes négatives
Degree of negative content	4	0	3	J28 moins négative vs J0
Amount of distress	2	0	0	J28 aucune détresse
Intensity of distress	3	0	0	J28 pas de détresse
Disruption	3	0	2	J28 amélioration des activités
Control	1	0	0	J28 contrôlables
Total	30	0	20	J5 disparition totale J28 33% amélioration

ECHELLES	J0	J5	J28
EGF	25	37	39
CGI Gravité	7		5
CGI Amélioration		3	2

TEST MEMOIRE DE SOURCE		J0	J5	J28
Réponses correctes		17	15	16
Non-reconnus		1	1	4
Distracteurs corr. rejetés		7	7	7
Fausse reconnaissance		1	1	1
Biais d'internalisation	Neutres	0	2	0
	Négatifs	2	1	1
Total biais int.		2	3	1
Biais d'externalisation	Neutres	2	2	1
	Négatifs	1	2	1
Total biais ext.		3	4	2

Date	n° séance	Début	kΩ	Commentaires
20/07/2015	1	10h50	3,3	
20/07/2015	2	13h33	2,8	
21/07/2015	3	10h40	2,9	
21/07/2015	4	13h33	3	flash lumineux en fin de stim
22/07/2015	5	10h40	3	
22/07/2015	6	13h35	3	
23/07/2015	7	10h35	3,1	
23/07/2015	8	13h39	3,6	
24/07/2015	9	10h51	3	
24/07/2015	10	14h24	3,4	

Effets indésirables	INTENSITE (colonne 1) ET LIEN (colonne 2) 1/jours									
	J1		J2		J3		J4		J5	
Céphalées	1		1		1		1		1	
Cervicalgies	1		1		1		1		1	
hyperesthésie du cuir chevelu	1		1		1		1		1	
Picotements	1		1		1		1		1	
Démangeaisons	1		1		1		1		1	
sensation de brûlure	1		1		1		1		1	
rougeur au niveau de la peau	1		1		1		1		1	
Fatigue	2	1	1		1		1		1	
troubles de la concentration	1		1		1		1		1	
modification rapide de l'humeur	3	1	1		1		1		1	
autre:			Flash lumineux fin séance	5						

Discussion Patient 3:

Cliniquement Mr R présente une nette amélioration comme décrit ci-dessus. Si les HAV sont totalement absente à J5, on note une récurrence à J28 mais celles-ci sont passées inaperçues dans l'entourage du fait de la moindre intensité et d'un contenu moins menaçant. Le patient demeure très délirant et désorganisé, cette symptomatologie positive participe grandement à l'entretien du phénomène hallucinatoire, et la conscience des troubles reste médiocre.

L'AHRS montre une amélioration de 100% à J5 mais de 33% à J28. Ce résultat est concordant à l'état clinique du patient à 1 mois du protocole.

Les échelles CGI et EGF montrent une amélioration qu'il est nécessaire de souligner malgré la gravité de la pathologie de Mr R. La CGI gagne 2 points en gravité et 1 point en amélioration. L'EGF augmente de 14 points. Les symptômes sont améliorés avec des progrès dans les interactions sociales et les activités qui sont notables.

Les performances en mémoire de source aux 3 temps d'évaluation mettent en évidence une supériorité des biais d'attribution externe sur les biais internes, c'est-à-dire que monsieur R tend à rencontrer plus de difficultés pour identifier ce qui a été généré par lui-même que par une source externe. A court terme après le traitement (J5), le patient fait plus d'erreurs d'attribution qu'à l'inclusion (J0). En revanche, les performances à un mois sont meilleures qu'à l'inclusion. Concernant la valence émotionnelle, les biais internes se font plus souvent sur des mots à valence négative que sur des mots neutres à J0 et J28 alors qu'à J5 les biais internes ont un pattern inverse (plus de mots négatifs que de mots neutres attribués à une source interne). Pour les biais externes, il semble exister un effet de la valence émotionnelle à l'inclusion avec une supériorité d'erreurs d'externalisation commises sur les mots à valence neutre que sur les mots négatifs. En revanche, après le traitement, à court et à moyen terme, il n'y a pas d'effet de la valence émotionnelle, autant de mots neutres que de mots négatifs sont attribués à tort à une source externe. Le pattern de performance est en contradiction avec notre hypothèse selon laquelle la mémoire de source est corrélée aux HAV.

Enfin, il convient de noter une excellente tolérance au protocole sans effet indésirable signalé.

PATIENT 4

Mr N, 40 ans, droitier, souffre de schizophrénie depuis le début de l'âge adulte dans un contexte de consommation importante de cannabis depuis l'âge de 15 ans. Actuellement, le patient est suivi en CMP et pris en charge pour une schizophrénie avec HAV pharmaco-résistantes malgré un traitement bien conduit par aripiprazole 30mg/j. Il existe également une problématique addictive avec consommation d'alcool et de cannabis et des difficultés au sevrage depuis l'adolescence. Le Nalméfène à 18mg/j et les anxiolytiques ont une efficacité partielle sur la dépendance et le manque. Le patient présente un contact psychotique, avec émoussement affectif et un maniérisme. Le discours est rationalisé et désorganisé quand on évoque la maladie et les HAV. Il présente un délire à thème de persécution de mécanisme interprétatif et intuitif majoré par les hallucinations et la consommation de cannabis. Le phénomène hallucinatoire est décrit comme menaçant et injurieux avec un syndrome d'influence "elles me

disent de faire le ménage, de me laver" et des éléments délirants de divination de la pensée "elles savent tout ce que je pense". Les HAV sont sources d'angoisses importantes, d'isolement "ça me gêne avec mes amis" avec apragmatisme et aboulie "je n'ai plus envie de cuisiner". Les HAV causent des réveils nocturnes sources d'asthénie importante.

Mr N, vit seul dans un appartement, il ne travaille pas "à cause de la maladie" (a travaillé en tant que cuisinier quelques années) et a fait une formation de cuisinier. Il est peu entouré par les membres de sa famille. Son père (Malien) l'a mis dehors dans le passé suite aux consommations répétées de toxiques et au syndrome amotivationnel réactionnel. Il a deux frères qui l'étaient lorsqu'il est en difficulté. Sa mère (sénégalaise) avec qui il n'a quasiment jamais de contact serait sur Marseille. Il bénéficie de l'AAH depuis des années mais évoque des difficultés financières. Il n'a pas de mesure de protection et est assisté de l'assistante sociale du secteur pour les démarches administratives.

La première hospitalisation remonte à 1995 sous les modalités de contrainte à la demande d'un tiers. La première hospitalisation en secteur remonte à 1996 pour décompensation psychotique aigue avec crise clastique au domicile dans un contexte de rupture thérapeutique et de consommation de cannabis et LSD sur papier buvard. Le patient est déjà diagnostiqué et suivi pour schizophrénie. Le contact était psychotique, le discours est désorganisé et diffluent avec des barrages et présente également des attitudes d'écoute. Les idées délirantes sont à thématique de persécution, de mécanisme hallucinatoire acoustico-verbal, interprétatif et intuitif. Il présente également un syndrome de référence à propos de la télévision. La participation affective était importante avec idéations suicidaires et risque de passage à l'acte. Il est traité depuis le début de la maladie par Halopéridol sous forme injectable retard 200 à 300mg/M mais n'a aucun insight. En 1999, le patient nécessite à nouveau des soins en hospitalisation pour décompensation délirante dans un contexte de rupture thérapeutique. Le patient présente des HAV envahissantes, menaçantes et injurieuses. Elles sont source d'angoisses massives et de troubles du comportement. Le patient est rapidement stabilisé sous réintroduction d'halopéridol retard et reprend un suivi CMP.

Les années qui suivent sont marquées par un suivi ambulatoire irrégulier avec de nombreux rendez-vous de consultation manqués. Le patient a été traité par halopéridol retard 100mg/j puis par Olanzapine 15mg/j pour des HAV pharmaco-résistantes mais sans amélioration clinique.

En début 2012, Mr N est hospitalisé pour décompensation psychotique aigue suite à une rupture thérapeutique, des consommations d'alcool et marginalisation (SDF, sans travail). Le patient présente un contact psychotique et méfiant. On note une dissociation idéo-affective. Le discours est désorganisé, diffluent et allusif. On retrouve au premier plan des idées délirantes à

thématique paranoïde et de persécution de mécanismes interprétatif et intuitif. On note des HAV majorées menaçantes avec syndrome d'influence mais, également, des hallucinations cénesthésiques de la face et du bras gauche à type de paresthésies. L'adhésion au délire est totale et responsable d'angoisses psychotiques intenses. Les consommations d'alcool sont un moyen d'apaiser les éléments délirants. La réintroduction d'un traitement par halopéridol orale 25mg/j apaise rapidement le délire. Le patient reste réticent aux soins, il s'alcoolise et fugue lors d'une permission et ne se présente pas aux rendez-vous de consultation. En avril 2012 il se présente en consultation au CMP pour recrudescence des HAV dans un contexte de rupture thérapeutique et difficultés de sevrage alcoolique. Le patient est mis sous aripiprazole 15mg/j sans réel bénéfice puis bénéficiera d'un traitement injectable retard par halopéridol 200mg/M.

Mr N est perdu de vue durant 2 ans, il revient en consultation car il présente de nouveau des idées délirantes et des HAV. Il consomme 1/2 bouteille de vin/j et 1 joint par semaine. Il accepte un traitement par aripiprazole 30mg/j. Le suivi demeure irrégulier jusqu'en 2015 mais l'observance est bonne.

Le patient présente les critères d'inclusions et de non inclusion et accepte de participer à cette étude pilote après avoir reçu les documents de Consentement éclairé écrit signé et la remise de notice d'information.

A la visite d'inclusion : 27/07/2015

Le patient présente un contact correct, il est souriant. Il se plaint d'HAV envahissantes quotidiennes avec syndrome d'influence "elles me donnent des ordres, sont menaçantes par moment". Le discours reste rationalisé et la conscience de la maladie est très partielle "je sais que c'est une personne qui me parle et que je ne connais pas, une personne qui existe". Il présente peu d'insight et une réticence aux soins "je ne suis pas malade, quand ça va mieux j'arrête les traitements". Il consomme occasionnellement de l'alcool et du cannabis avec des amis. Il présente des idées délirantes paranoïdes et de persécution "quand je fume ou que je ne prends pas les traitements je suis paranoïaque". Les voix causent des angoisses importantes et des insomnies, ce malgré un traitement bien conduit depuis des mois. Les voix ont un retentissement quotidien au niveau de l'humeur mais également sur le plan social "je suis fatigué et plus irritable, je vois moins mes amis et j'ai du mal à faire des démarches à causes des voix". La thymie est neutre, cependant il présente une asthénie et une irritabilité en rapport avec les réveils nocturnes engendrés par les voix. Enfin, il reste apragmatique et aboulique au domicile avec une inactivité non négligeable.

L'AHRS à J0 montre un score de 27/44. Les HAV sont présentes plusieurs fois par jour, durent plusieurs minutes mais moins d'une heure. Le patient entend plusieurs voix dont particulièrement celle d'un homme qui lui parle à la deuxième et à la troisième personne. La voix est localisée à proximité des oreilles mais d'origine extérieure et qui lui murmure des ordres ou des paroles (insultes...) de contenu majoritairement négatif. Mr N les considère extérieures pour moitié d'entre elles. Les voix causent de la détresse avec notamment des insomnies et de la persécution. Enfin les voix causent des difficultés au quotidien nécessitant une prise en charge régulière au long cours et une assistance dans certaines démarches.

La CGI Gravité donne un score à 4/7. En effet, le patient nécessite des soins réguliers mais peut vivre seul, étayé par une assistante sociale et sa famille si nécessaire. Sur le plan clinique il reste symptomatique mais n'a plus nécessité d'hospitalisation depuis 3 ans et demi.

L'EGF montre un score à 42/100. Mr N présente des symptômes importants et une altération importante du fonctionnement social et professionnel (incapacité à garder un emploi).

Enfin, le test de mémoire de source retrouve 18/24 bonnes réponses, 3 biais internes et 2 biais externes.

Protocole tDCS : 03/08/2015 au 07/08/2015

Au moment de commencer le protocole, le patient est motivé et coopérant. Il présente une anxiété d'anticipation qui est habituelle. Les séances se déroulent normalement. Le patient dit ne pas avoir halluciné après 2 séances. A J4 le patient a présenté des HAV importantes dans la soirée et la matinée de J5, il est plus hostile et tendu et présente des difficultés à terminer le protocole.

L'AHRS à J5 donne un score de 26/44. Bien que le score AHRS n'ait pas été modifié significativement, le patient a tout de même présenté des moments d'apaisement sans HAV dans les premières 48h (pas de voix). Cependant, on constate au soir de J3 et jusqu'à J5 une recrudescence des HAV dont le contenu était menaçant. Le patient n'arrivait plus à contrôler les HAV ce qui a nécessité au soir de J4 la prise de cyamemazine à visée anxiolytique. Le patient a refusé d'évoquer le contenu des voix lorsqu'il était halluciné.

La CGI amélioration donne un score de 4/7. En effet à J5 on ne constate pas d'amélioration immédiate significative à la fin du protocole (atténuation pendant 48 à 72h puis recrudescence et retentissement important).

L'EGF reste à 42/100, le patient n'ayant pas présenté de modification particulière de son activité et de ses interactions sociales. Il reste assez symptomatique également.

Le test de monitoring de source à J5 montre 13/24 bonnes réponses. Le patient a présenté un nombre plus important d'erreurs de mémoire pure.

En termes de tolérance, il présente des picotements d'intensité modérée durant les séances. En fin de stimulation il présente un flash lumineux de l'œil droit à J1 (le phénomène se produit 1/j durant le protocole). A la fin de la journée le patient présente une asthénie survenue à distance des 2 séances et résolutive. Les jours suivants le patient va présenter des picotements, une asthénie modérée en fin de séance (sieste entre 2 séances). Enfin des paresthésies à J3 et J4 ont été signalées. Celles-ci sont à nuancer car le patient a déjà présenté des hallucinations cénesthésiques identiques.

Visite d'évaluation à 1 Mois : 24/08/2015

Le patient présente un contact correct bien que psychotique, il ne présente pas d'hostilité ni de tension interne. Le discours reste légèrement désorganisé et rationalisé. Concernant les HAV, il décrit une diminution d'environ 50%. Elles sont moins fréquentes, moins intenses, matinales et vespérales. Mr N présente moins d'angoisses en rapport avec le contenu des HAV. Le patient présente un faible insight concernant l'attribution des symptômes notamment les HAV à de la schizophrénie et plus largement à une production du symptôme par son cerveau. Le patient décrit une amélioration des HAV 2 à 3 jours après le protocole ce qui lui a permis d'être plus actif au quotidien. Il voit des amis, va à la plage et refait du vélo mais il a également pu jardiner avec un ami qui l'a invité au restaurant en contrepartie. Il décrit une amélioration des relations et interactions sociales en rapport avec la diminution du contenu négatif des voix. Le patient allègue une motivation psychique à la reprise d'activité professionnelle mais ne se sent pas apte du fait d'une asthénie importante.

A J28, l'AHRS montre une amélioration de 44% des HAV versus J0. La fréquence est quotidienne mais avec des périodes sans HAV de plusieurs heures. Les voix sont localisées au niveau cérébral mais le patient les croit d'origine extérieure. L'élément positif est la disparition du contenu négatif des hallucinations qui améliore considérablement le score (-6 points vs J0 et J5) et entraîne donc une diminution importante de la détresse du patient (- 4 points vs J5). Les voix sont moins handicapantes au quotidien et Mr N est plus actif "on dirait qu'il veut m'aider, les voix sont moins gênantes et plus discrètes". Il entend principalement une voix masculine qui lui parle à la deuxième personne.

La CGI à J28 ne présente pas de changement en terme de gravité de la maladie. Même si les HAV sont moins importantes, que le patient attribue cette amélioration à la tDCS et semble plus coopérant aux soins, les symptômes positifs et négatifs sont présents et restent modérés. Le point positif est l'amélioration des interactions sociales et du dynamisme sur le mois.

L'EGF à J28 donne un score de 56/100. En effet, les symptômes sont d'intensité plus modérée, les difficultés sont plus modérées dans le fonctionnement social avec de meilleures interactions sociales, plus d'investissement quotidien (amis, plage, jardinage).

Le test de mémoire de source montre 16/24 bonnes réponses, 5 biais internes et 2 biais externes.

Enfin, la tolérance à J28 n'a pas montré d'effets secondaires notables après le protocole de stimulation.

Données Brutes Patient 4

AHRS	J0	J5	J28	EVOLUTION
Frequency	2	1	2	Entre J0 et J5 moins fréquentes J28 moins fréquentes
Duration	2	2	2	Amélioration
Location	2	2	1	A J28 dans la tête
Loudness	1	1	1	Stable
Beliefs re-origin of voices	4	4	4	Stable
Amount of negative content of voices	3	3	0	Absence contenu négatif à J28
Degree of negative content	3	3	0	Absence contenu négatif à J28
Amount of distress	2	1	0	Amélioration progressive (absence de détresse à J28)
Intensity of distress	3	3	0	Stable J0 vs J5. Absence à J28
Disruption	2	2	1	Amélioration J28
Control	3	4	4	Aggravation à J5-J28
Total	27	26	15	J0 vs J28 : amélioration 44%

ECHELLES	J0	J5	J28
EGF	42	42	56
CGI Gravité	4		4
CGI Amélioration		4	2

TEST MEMOIRE DE SOURCE		J0	J5	J28
Réponses correctes (max 24)		18	13	16
Non-reconnus		1	4	1
Distracteurs corr. rejetés (max 8)		8	6	8
Fausses reconnaissances		0	2	0
Biais d'internalisation	Neutres (max 4)	1	2	2
	Négatifs (max 4)	2	1	3
Total biais int. (max 8)		3	3	5
Biais d'externalisation	Neutres (max 4)	1	1	2
	Négatifs (max 4)	1	1	0
Total biais ext. (max 8)		2	2	2
Total biais (max 16)		5	5	7

Date	n° séance	Début	kΩ	Commentaires
03/04/2015	1	10h04	2,6	flash lumineux à la fin
03/04/2015	2	16h10	2,9	
04/04/2015	3	13h37	2,6	
04/04/2015	4	16h35	2,8	
05/04/2015	5	10h54	3,1	Paresthésies
05/04/2015	6	15h10	3	Céphalées calmées par paracetamol 1g
06/04/2015	7	11h05	3,2	se sent globalement mieux grâce à la tdc
06/04/2015	8	15h58	3,4	Paresthésies
07/04/2015	9	11h47	3,1	HAV +++ hier et ce matin. Asthénie (la veille prise de 50 mg cyamemazine pour dormir)
07/04/2015	10	15h35	3,5	

Effets indésirables	INTENSITE (colonne 1) ET LIEN (colonne 2) 1/jours									
	J1		J2		J3		J4		J5	
Céphalées	2	3	1		2	4	1		1	
cervicalgies	1		2	3	1		1		1	
hyperesthésie du cuir chevelu	1		2	5	1		1		1	
picotements	2	5	3	5	2	5	2	5	2	5
démangeaisons	1		2	5	2	5	1		1	
sensation de brûlure	2	5	1		1		1		1	
rougeur au niveau de la peau	1		1		1		1		1	
Fatigue	3	4	1		3	4	1		3	3
troubles de la concentration	1		1		1		2	3	1	
modification rapide de l'humeur	2	3	1		1		3	4	1	
autre:	flash lumineux	5	flash lumineux	5	paresthésies digitaux post séance	3	paresthésies ventre + jambes post séance	2	flash lumineux	5
					flash lumineux	5	flash lumineux	5		

Discussion Patient 4 :

Cliniquement à J28 le patient reste symptomatique mais on constate une diminution importante des HAV à partir de J8 en fréquence et durée, le contenu n'est plus négatif et n'engendre plus de détresse et permet une évolution positive du patient. On constate une légère amélioration des symptômes déficitaires. L'AHRS montre une diminution de 44% des HAV et est corrélée à l'état clinique du patient.

Au cours du protocole on avait constaté une amélioration clinique durant les 3 premiers jours avec absence d' HAV, un apaisement et un contact correct. Au soir de J4 et à J5 le patient a souffert d'une recrudescence des hallucinations avec anxiété modérée à importante et une tension interne altérant la qualité du contact. Sur le score AHRS à J5 on retrouvait une diminution des HAV de 4% qui n'est pas représentative de l'évolution sur les 5 jours.

La synthèse du test de mémoire de source montre que le nombre de réponses correctes a diminué entre J0 et J5 potentiellement en lien avec une certaine fatigabilité. Le nombre total de biais reste stable entre J0 et J5 mais est plus important à J28, alors que le nombre de réponses

correctes est meilleur qu'à J5, ne mettant pas en évidence d'altération plus importante des processus de reconnaissance. L'évaluation de suivi objective une augmentation du nombre de biais internes. Concernant la valence émotionnelle, pour les erreurs d'internalisation les mots négatifs sont plus sujets à être attribués à tort à une source interne que les mots neutres à l'inclusion et à J28 tandis que le pattern inverse se dégage à J5. Le nombre de biais externes reste stable entre les trois évaluations. Il ne semble pas exister d'effet de la valence émotionnelle pour les biais d'externalisation entre J0 et J5, en revanche, à J28 les biais externes se font uniquement sur des mots à valence neutre. Ce résultat peut être mis en lien avec le score à J28 de l'AHRS qui met en évidence l'absence de contenu négatif des HAV et l'absence de détresse associée.

La CGI et l'EGF montrent une évolution favorable du patient bien qu'il reste symptomatique, les progrès sur le fonctionnement social quotidien sont intéressants. La diminution des HAV permet au patient d'améliorer ses interactions sociales et d'élaborer des projets.

La tolérance est jugée bonne avec des picotements et une asthénie modérée. On retrouve des flashes lumineux de l'œil droit 1/j en fin de séance. Enfin, le patient s'est plaint de paresthésies durant 2 séances qui ne semblent pas être en rapport avec la tDCS (le patient présente régulièrement des hallucinations cénesthésiques à type de paresthésies).

PATIENT 5

Mme M 41 ans, droitière, souffre de schizophrénie paranoïde depuis l'âge de 24 ans. La patiente présente actuellement des HAV pharmaco-résistantes très envahissantes et ce depuis la déclaration de sa pathologie. Actuellement, la patiente qui était suivie en ambulatoire vient d'être hospitalisée dans un contexte de recrudescence des hallucinations, responsables d'angoisses intenses, d'éléments de persécution ainsi que de troubles du sommeil importants « les voix me parlent le soir et la nuit ». Le traitement par Clozapine 500mg/j et carbamazépine 1200mg/j est bien suivi par Mme M.

Elle vit seule, est locataire et ne travaille pas. Elle a des sœurs sur Nice avec qui elle n'a que peu de contacts et ses parents résident en Tunisie. Elle a un chat auquel elle tient beaucoup et quelques amies avec qui elle sort faire ses courses. Elle bénéficie de l'AAH et n'est plus sous tutelle depuis 2011 à sa demande, elle arrive à gérer toutes ses démarches administratives et financières. Elle a fait dans le passé un stage de formation d'agent d'accueil et a travaillé pendant 5 ans.

Lors de la première décompensation psychotique aiguë, la patiente préparait l'épreuve du BAC. Elle dit ne plus trop se souvenir de sa symptomatologie à cette époque mais décrit une désorganisation du cours et du contenu de la pensée, avec des bizarreries et l'apparition d'éléments délirants à thème de persécution vis-à-vis de l'entourage. Elle présente des HAV qui l'insultent mais également responsables d'un syndrome d'influence « elles me donnaient des ordres et étaient méchantes ». Les voix étaient responsables d'angoisses psychotiques massives.

La patiente a été hospitalisée à une vingtaine de reprises depuis le premier épisode et a initialement bénéficié d'un traitement par Halopéridol, durant les premières années de sa pathologie, puis olanzapine et risperidone peu efficaces sur les HAV et ayant entraîné des ruptures thérapeutiques.

La première hospitalisation sur la structure remonte à juin 2007 (une quinzaine d'hospitalisations dans d'autres structures de la ville). Mme M se présente d'elle-même au centre d'accueil psychiatrique pour des recrudescences anxieuses en rapport avec une majoration des hallucinations (visuelles et verbales) secondaire à une rupture thérapeutique depuis 3 mois (risperidone 8mg/j + carbamazépine 600mg/j), elle pèse 78 kg. Le contact est altéré, la patiente est émoussée et présente des barrages. Elle présente des éléments délirants à thème de persécution « j'entends des pleurs, ils communiquent avec moi par télépathie », de contamination « les médicaments me font du mal, m'ont rendu schizophrène » et mystiques « je vois des démons », de mécanismes hallucinatoires visuel et auditif, interprétatif et intuitif. Le retentissement thymique est intense avec une humeur triste et des idées noires. Au décours des 10 jours d'hospitalisation la patiente reçoit un traitement par aripiprazole 30mg/j qui apaise la symptomatologie anxieuse et délirante, un projet CATTP est en cours, la patiente bénéficie de l'AAH et d'une mesure de tutelle (l'entourage est peu étayant).

Elle est hospitalisée 3 mois plus tard suite à une IMV à la loxapine dans un contexte de décompensation psychotique secondaire à une nouvelle rupture médicamenteuse. Le contact est psychotique, la patiente présente des barrages, le discours est projectif et rationalisé, l'attitude est maniérée. Elle présente des éléments délirants à thème de persécution de mécanisme intuitif, imaginatif « je suis persuadée qu'il rentre chez moi, Mr F me veut du mal » et hallucinatoire acoustico-verbal « tu me juges... ». Elle présente des angoisses psychotiques vespérales et n'a aucune conscience des troubles. Au décours de l'hospitalisation elle réintègre le CATTP et bénéficie d'une association Aripiprazole 10mg/j et risperidone 8mg/j.

De multiples hospitalisations successives marquent l'histoire de la maladie de la patiente. On retrouve des ruptures thérapeutiques responsables de décompensations psychotiques en rapport avec des HAV pharmaco-résistantes qui génèrent des angoisses massives amenant la patiente à des passages à l'acte à visée d'autolyse par IMV. Durant cette période, l'instauration

d'un traitement par Clozapine ainsi qu'un régulateur d'humeur est initiée avec peu de succès dans le but de diminuer les hallucinations ainsi que le retentissement thymique dépressif engendré. La patiente présente une symptomatologie déficitaire d'évolution insidieuse caractérisée par de l'aboulie et un apragmatisme majeur.

D'autres hospitalisations vont se succéder sur le même mode de recrudescence anxieuse et majoration des HAV notamment en 2012 où un traitement par haloperidol qui sera d'efficacité partielle.

Lors de cette dernière année de suivi, on comptabilise 3 hospitalisations en unité de soins psychiatriques. En 2014 elle est hospitalisée pour décompensation sur un mode délirant avec crise clastique au domicile. La patiente présente des éléments délirants de thématique mystique et de persécution par mécanisme intuitif, interprétatif et hallucinatoire visuelle "je vois les portes du paradis" et acoustico-verbale responsables d'un syndrome d'influence "des gens me parlent, ils m'insultent... les voix me commandent, elles me disent de faire des choses". L'adhésion est totale avec retentissement thymique dépressif et des angoisses massives psychotiques ainsi que des insomnies. Le discours est désorganisé et diffluent avec des éléments de rationalisation et un contact altéré. La patiente reste ambivalente sur le plan idéo-affectif "je ne suis pas malade et j'ai besoin de médicaments... je voudrais des soins mais j'ai peu des médecins, ce sont les médicaments qui rendent malades". A sa sortie la patiente bénéficie de Clozapine 500mg/j, amisulpride 400mg/j, lithium 1400mg/j. En 2015, la patiente présente deux phases de recrudescences anxieuses en rapport avec une majoration de la symptomatologie délirante et hallucinatoire malgré une bonne observance.

La patiente présente les critères d'inclusions et de non inclusion et accepte de participer à cette étude pilote après avoir reçu les documents de Consentement éclairé écrit signé et la remise de notice d'information.

A la visite d'inclusion 31/07/2015

La patiente bénéficie d'une semaine d'hospitalisation dans ce contexte de recrudescence anxieuse en rapport avec une majoration des HAV. Elle présente un contact correct bien qu'elle soit émoussée sur le plan affectif. Le discours est cohérent malgré quelques moments de désorganisation mais reste très rationnalisé. La patiente évoque des HAV par télépathie de son voisin de palier à travers les murs, son chat lui parle "il dit mon nom" et une autre voix non déterminée de prédominance vespérale et se poursuivant la nuit, génératrice d'insomnies importantes ainsi que d'angoisses majeures. Ces voix ont un caractère malveillant et sont à l'origine d'un syndrome d'influence "elles me donnent des ordres, et contrôlent mon cœur à distance", elles entraînent un isolement social important. Les stratégies de contrôle (Télévision,

musique, sorties) étaient plutôt efficaces mais en échec depuis 15 jours. La patiente présente des éléments délirants envers son voisin de palier de thèmes mystique et de persécution "il fait des rituels, il est maléfique contre moi". En hospitalisation, ce n'est plus son voisin de palier mais sa voisine de chambre qui lui parle. La patiente reste assez apragmatique et l'aboulie est présente, la thymie est neutre. Elle présente peu d'insight.

L'AHRS retrouve un score de 37/44 à J0. Mme M présente des HAV pluriquotidiennes (voisine, chat, autre) qui durent plusieurs heures dès la fin de journée. Elle les localise dans sa tête et les définit comme d'origine extérieure. Elles sont de contenu exclusivement négatif (menaces, dévalorisation) et génératrices d'une détresse importante (angoisses, tension interne, insomnies...). La perturbation est intense car a nécessité une hospitalisation et la patiente n'arrive plus à les contrôler, lui donnant des ordres "moi je t'écrase, tu m'obéis". Enfin, elles lui parlent à la deuxième personne.

La CGI Gravité est évaluée à 6/7 à J0. Comme nous l'avons décrit, Mme M a bénéficié de nombreuses hospitalisations dans son histoire, de multiples traitements ont été utilisés avec une efficacité partielle. La patiente, bien que n'étant plus sous tutelle, n'a plus travaillé depuis de nombreuses années, reste isolée socialement, et n'a que peu d'insight. Enfin les HAV restent une source de mal être et de handicap important au quotidien.

L'échelle EGF montre un score de 27/100 à J0. Le comportement est notablement influencé par des idées délirantes et des hallucinations avec une altération du jugement et des difficultés de fonctionnement au quotidien dans tous les domaines de la vie courante.

Le test de mémoire de source à J0 montre 15 réponses correctes sur les 16 et une absence de biais d'internalisation et d'externalisation.

Protocole TDCS du 03/08/2015 au 07/08/2015

Au moment de la première séance, la patiente est anxieuse de peur d'avoir mal à cause du courant. Cette méfiance est rapidement dissipée après quelques minutes de réassurance et le début de la stimulation qui reste nettement supportable. Le contact est plutôt bon bien que présentant des éléments de désorganisation. A J1, après deux séances, la patiente allègue une diminution nette des HAV et une amélioration du sommeil. A J2, la patiente semble de meilleur contact, se livrant plus facilement sur son quotidien, elle ne présente pas de phénomène hallucinatoire durant les séances qui sont bien tolérées. Après 4 séances de stimulation, la patiente va présenter dans l'après-midi un épisode hallucinatoire bref et bien toléré. Lors de la dernière séance, la patiente décrit des HAV brèves et bien tolérées qui sont remises en cause lors de l'interrogatoire car la patiente reste ambivalente et dit avoir du mal à distinguer les voix de sa pensée. De plus, nous n'avons constaté aucun barrage, ni attitude d'écoute en post stimulation.

En fin de protocole, la patiente est plus apaisée à l'entretien et a un contact psychotique, bizarre mais amélioré avec des sourires. Cependant le discours reste désorganisé et rationalisé. Le contenu est délirant bien que la patiente ne sois pas hallucinée "Je vais envoyer une maquette audio à Paris pour être la prochaine Maria Carey". La patiente présente des difficultés à discerner les HAV de sa pensée, elle reste ambivalente. Elle allègue avoir plus conscience que les voix sont d'origine intérieure et une production de la maladie.

L'AHRS à J5 donne un score significativement amélioré de 27/44. Les HAV ne sont plus quotidiennes et plus fugaces (quelques secondes). Elle considère les voix comme d'origine externe dans moins de 50% des cas (meilleure conscience du trouble). Le contenu des voix reste négatif mais moins intense et engendre une diminution de la détresse de la patiente au cours de la semaine. Le comportement de la patiente est amélioré, on constate moins de comportements désadaptés durant la semaine et un apaisement significatif. Cependant, elle ne présente toujours aucun contrôle sur les HAV.

La CGI Amélioration montre un score de 3/7. On constate une amélioration de l'état de la patiente que l'on considère comme modérée. Les HAV ayant franchement diminué.

L'EGF à J5 donne un score de 33/100. En effet, Mme M présente une certaine altération du sens de la réalité et de la communication (discours désorganisé, rationalisé, flou) et une déficience majeure dans plusieurs domaines (interactions sociales, inactivité professionnelle...).

Enfin le teste de mémoire de source à J5 montre 13 bonnes réponses. On dénombre 2 biais internes et 4 biais externes.

En terme de tolérance la patient a présenté une asthénie transitoire qui débute en fin de séance et nécessite une sieste tout au long du protocole (hormis J2), mais également des vertiges précédant 2 séances matinales (probablement en rapport avec un bilan cardiaque perturbé, holter prévu). Notons enfin une sensation d'étrangeté après la deuxième séance à J1 qui reste cependant à nuancer avec la symptomatologie délirante et une probable dépersonnalisation. On constate 2 épisodes de céphalées résolutives sans traitement.

Visite d'évaluation à 1 mois : 24/08/2015

Cliniquement, le contact est méfiant et Mme M est maniérée. Elle présente un discours désorganisé et diffluent avec des éléments de rationalisation sur les idées délirantes à thème de persécution "j'entends ma voisine, elle me torture" de mécanisme hallucinatoire avec syndrome de référence "elle va faire s'arrêter mon cœur, elle me donne des ordres" dont le contenu est très négatif. Les idées délirantes à thème de télépathie sont évoquées de nouveau "des gens me parlent depuis la rue" et sont de mécanisme hallucinatoire mais également intuitif et interprétatif.

Elle présente des angoisses importantes en rapport avec les HAV qui impliquent l'ancienne voisine de chambre, cependant les autres voix ne sont pas source de détresse. La patiente reste ambivalente vis à vis des soins. L'insight reste faible et inchangé. Elle reste assez isolée socialement, elle n'a pas vu sa famille, son frère l'a eu au téléphone récemment car il était inquiet. Elle voit des amies en extérieur mais présente des éléments de persécution et de malédiction "je les vois pour boire un verre, mais je ne les fais plus rentrer dans la maison car j'ai peur qu'elles jettent de mauvaises ondes".

L'AHRs retrouve un score de 28/44. Les HAV sont quotidiennes bien que de faible durée et de faible intensité sonore. Cependant la patiente les attribue à nouveau à une source extérieure. Le contenu négatif est en revanche diminué en proportion mais d'intensité majorée quand il s'agit de l'ancienne voisine de chambre. La vie quotidienne est à nouveau perturbée avec des éléments de persécution et un isolement en rapport avec les HAV d'une part et avec les idées délirantes d'autre part.

La CGI Gravité donne un score inchangé 6/7. En effet comme le montre la description clinique la patiente reste très délirante et symptomatique même si les HAVS sont moins intenses. La CGI Amélioration montre une légère aggravation de la patiente avec un score de 5/7 qui est probablement à imputer à l'épisode de décompensation délirante qui a précédé le début du protocole.

L'EGF à J28 est de 30/100. Le comportement est notablement influencé par des idées délirantes et des hallucinations et un trouble important du jugement. Elle présente des difficultés notables de fonctionnement dans tous les domaines.

Le test de mémoire de source montre 14/24 bonnes réponses, on retrouve 1 biais externe et 4 biais d'externalisation.

La patiente n'allègue aucun effet secondaire grave ou bénin à distance du protocole et qui pourrait impliquer la tDCS.

Données brutes patient 5 :

AHRS	J0	J5	J28	EVOLUTION
Frequency	2	1	2	Stable
Duration	4	2	2	Amélioration
Location	1	1	2	J28 Localisée aux oreilles
Loudness	2	2	2	Stable
Beliefs re-origin	4	2	3	J5 moins d'attribution extérieure J28 attribution externe majoritaire
Amount of negative content of voices	4	4	2	J0 - J5 Stable J28 amélioration
Degree of negative content	4	3	4	J5 pas de menaces vs J28 menaçantes
Amount of distress	4	3	1	Amélioration
Intensity of distress	4	3	4	J28 retour à la détresse initiale
Disruption	4	2	3	J5 améliorée vs J28 perturbée
Control	4	4	3	Amélioration
Total	37	27	28	J28 Diminution de 25%

ECHELLES	J0	J5	J28
EGF	27	33	30
CGI Gravité	6		6
CGI Amélioration		3	5

TEST MEMOIRE DE SOURCE		J0	J5	J28
Réponses correctes (max 24)		15	13	14
Non-reconnus		9	5	5
Distracteurs corr. rejetés (max 8)		8	8	8
Fausses reconnaissances		0	0	0
Biais d'internalisation	Neutres (max 4)	0	0	1
	Négatifs (max 4)	0	2	0
Total biais int. (max 8)		0	2	1
Biais d'externalisation	Neutres (max 4)	0	2	1
	Négatifs (max 4)	0	2	3
Total biais ext. (max 8)		0	4	4
Total biais (max 16)		0	6	5

Date	n° séance	Début	kΩ	Commentaires
03/04/2015	1			
03/04/2015	2			
04/04/2015	3	9h10	2,9	dit avoir eu une HAV après la séance
04/04/2015	4	12h01	3,4	
05/04/2015	5	13h37	2,8	asthénie +++
05/04/2015	6	16h48	3,2	Asthénie
06/04/2015	7	9h16	3,3	vertiges avant la séance; moins fatiguée;
06/04/2015	8	12h37	3,4	asthénie; effet de la tdc "les voix n'arrivent plus jusqu'à moi"
07/04/2015	9	9h48	3,2	vertiges avant la séance; moins fatiguée;
07/04/2015	10	12h48	3,6	asthénie; allègue quelques HAV après la séance

Effets indésirables	INTENSITE (colonne 1) ET LIEN (colonne 2) 1/jours									
	J1		J2		J3		J4		J5	
céphalées	1		1		4	4	1		3	3
cervicalgies	1		1		1		1		1	
hyperesthésie du cuir chevelu	1		1		1		1		1	
picotements	1		2	5	4	5	2	5	2	5
démangeaisons	1		1		1		1		1	
sensation de brûlure	1		1		1		1		1	
rougeur au niveau de la peau	1		1		2	5	1		1	
fatigue	4	4	1		4	4	2	4	4	3
troubles de la concentration	2	3	1		3	4	1		1	
modification rapide de l'humeur	1		2	2	3	3	1		1	
autre:	sensation d'étrangeté - 4	2								

Discussion Patient 5 :

A J28 on constate une altération de l'état clinique général de Mme M qui se présente par une majoration des idées délirantes à thèmes multiples mais prédominant de persécution sur un mécanisme principalement hallucinatoire acoustico-verbal. L'échelle AHRS reste stable comme décrit ci-dessus et montre la persistance de l'effet de la tDCS sur les HAV avec une diminution de 25%. On a constaté à J5 une amélioration significative des HAV sur le plan clinique et avec un score AHRS montrant une diminution de 27%. Cependant, on constate peu d'effets sur la composante délirante générale (hormis envers la voisine), les symptômes positifs participant à

l'entretien des HAV. Le discours reste désorganisé et la patiente ambivalente, il ne semble pas y avoir d'amélioration significative de l'insight.

Concernant la mémoire de source, les performances mnésiques globales sont sensiblement identiques aux trois temps d'évaluation, ne mettant pas en évidence d'altération particulière des processus de reconnaissance. Les performances en mémoire de source à l'inclusion mettent en évidence de bonnes capacités d'attribution de la source avec l'absence de biais. A J5, en revanche, la patiente commet des biais internes spécifiques aux mots à valence négative. Elle a particulièrement des difficultés à attribuer les mots à une source interne (4 biais d'externalisation) sans effet notable de la valence émotionnelle. A J28, il y a une diminution du nombre de biais interne et ce biais se fait uniquement sur un mot à valence neutre. Le nombre de biais externes est identique à J5 mais il est plus important pour les mots à valence négative que les mots à valence neutre.

Les échelles CGI et EGF à J28 montrent que l'état clinique et le fonctionnement général de la patient restent altérés sans bénéfice notable et répercution quotidienne. Bien que les HAV soient diminuées, l'adhésion au délire reste importante.

La tolérance du protocole a été bonne, caractérisée par la présence de picotements, céphalées modérées. On note une asthénie modérée à importante en fin de séance imposant une sieste après chaque séance. La sensation d'étrangeté en fin de première séance ne semble pas en rapport avec la stimulation mais plus à de la dépersonnalisation.

E - DISCUSSION GENERALE

Notre série de cas suggère donc, qu'après un mois de stimulation cathodique de la jonction temporo-pariétale gauche par tDCS, les patients souffrant d'HAV pharmaco-résistantes présentent une amélioration clinique qualitative importante de ce symptôme. Ce résultat est corrélé aux scores AHRS entre J0 et J28 qui montrent une amélioration de 25% à 100% selon les patients.

Cependant, nous constatons chez les patients 3 et 5 que malgré l'amélioration des HAV le fait de ne pas présenter d'hallucination pure mais de présenter un délire productif intense serait responsable d'une moins bonne efficacité de la technique. Ce constat est probablement à mettre en rapport avec une interaction entre délire et HAV qui est synergique, le patient ayant du mal à faire la part entre délire et HAV réelles, et sont source de troubles psycho-comportementaux plus importants.

Une autre remarque intéressante concernant le phénomène hallucinatoire est l'amélioration des scores chez certains patients à J28 et plus précisément dans les 48 à 72 heures après la dernière session (patients 2 et 3) avec un renforcement de l'effet de la tDCS sur les hallucinations post protocole.

Dès J5, nous avons constaté une amélioration des patients de 8 à 100% sur l'échelle AHRS et sont conformes à ceux de l'étude de Brunelin (2012). Ces résultats sont corrélés à la diminution des HAV et de leur retentissement clinique. Notons cependant que le patient 4 a allégué une recrudescence des voix et de leur retentissement les soirs de J4 et à J5.

Nos données à J5 et J28 sont conformes à celles retrouvées dans l'étude princeps avec une amélioration rapide dès le début du protocole, puis à J5 avec une tendance à un renforcement de l'effet à 1 mois.

Nous ne pouvons pas tirer de conclusions du test de monitoring de réalité du fait du faible effectif d'une part, mais également de la gravité de la pathologie de certains patients d'autre part. De plus nous ne pouvons contrôler le respect des consignes auprès des patients.

Les échelles CGI et EGF nous ont permis d'évaluer l'impact du traitement sur la maladie et le fonctionnement général des patients. Nous avons constaté une amélioration plus ou moins importante des patients hormis la patiente 5. Cependant cette absence d'amélioration est à nuancer avec le probable début de décompensation psychotique délirante qui a précédé le protocole. Ainsi il semble erroné de corréler l'état général de la patiente à la seule tDCS. De plus, l'intrication du délire et des HAV rendent floues les limites entre les signes productifs et l'impact de la stimulation.

L'évaluation globale de la tolérance est conforme aux résultats de la littérature comme exposé dans le chapitre II. On constate une bonne tolérance avec essentiellement des effets secondaires bénins et rapidement résolutifs. Les picotements, surtout en début de séance, restent le principal effet indésirable mais celui-ci est aisément contrôlé en imbibant de sérum physiologique les éponges à la demande du patient. Les démangeaisons restent très légères mais non systématiques. Cependant on a pu constater que l'asthénie reste un effet indésirable contraignant chez certains patients. En effet, les patients 4 et 5 ont eu besoin de faire une sieste après les séances et le patient 2 a quasi systématiquement souffert d'asthénie dans les 10 dernières minutes des sessions. Ainsi le problème de la somnolence et de la vigilance peuvent se poser en ambulatoire si certains patients sont amenés à prendre leur propre véhicule après les séances. Il pourrait être judicieux de définir une période de surveillance pour ces patients et probablement d'espacer le délai au-delà des 3 heures entre 2 sessions. Notons enfin l'absence de tout effet indésirable à distance du protocole.

L'autre point positif qui ressort de notre série de cas exploratoire est le fait d'avoir sélectionné des patients présentant une schizophrénie paranoïde sévère (hormis le patient 1 et le patient 2 qui restent cependant handicapés par leur pathologie). En effet nous avons ainsi testé la tDCS dans ce qu'on peut définir comme des "cas de vie réelle" et nous en avons conclu à un bénéfice clinique dès J5 mais également un mois après le début du protocole. Ces conclusions sont importantes car elles tendent à indiquer cette technique de neuromodulation à tout type de patient avec une pathologie non décompensée (ou légèrement comme notre patient 5) et avec un traitement optimal stable depuis plusieurs semaines. Il est parallèlement nécessaire de proposer un protocole en ambulatoire aux patients motivés et susceptibles d'adhérer au protocole sur 5 jours (nous avons eu des difficultés de ponctualité avec le patient 4 et il a fallu le relancer téléphoniquement pour qu'il se présente aux dernières séances). Pour cela il est nécessaire de bien informer et rassurer les patients mais également de solliciter l'entourage en désignant une personne de confiance. Les patients plus fragiles pourraient nécessiter d'un protocole sous couvert d'une hospitalisation de jour ou complète.

Nous avons constaté une meilleure réponse dès J5 sous tDCS chez les patients 2 et 3 versus rTMS dont ils avaient bénéficié dans leur prise en charge. Non seulement les symptômes ont été atténués pour les 2 patients (le patient 2 était halluciné durant les séances de rTMS et le patient 3 n'a pas présenté d'amélioration des HAV), mais la tolérance a été bien meilleure pour le patient 3 (dystonie de la mâchoire durant les séances de rTMS). Notons la prolongation des effets à 1 mois comme décrit ci-dessus pour ces deux cas. Il conviendrait d'évaluer les effets des deux techniques lors d'une étude comparative.

Un dernier point intéressant est la facilité d'utilisation du matériel avec mémorisation des données de stimulation et rapidité d'installation des patients. De fait il est possible de stimuler 3 à 4 patients par jour. Cette facilité d'utilisation pourrait permettre d'instaurer une simple surveillance paramédicale du patient.

Notre étude, du fait de son caractère exploratoire, présente des limites. Tout d'abord, l'effectif reste faible avec 5 patients. Ce faible nombre est en rapport avec les délais d'obtention du matériel, puis de la difficulté de sélection de nos patients du fait des lacunes de connaissance des psychiatres pour une technique qui reste nouvelle et encore au stade d'étude d'une part. Nous avons tenté de compenser cette limite par une évaluation qualitative sur le plan clinique. D'autre part il est fréquent de se heurter à la réticence des patients "vous voulez me passer du courant électrique dans le cerveau! Non j'ai peur". Une personne de confiance fiable pourrait faciliter l'adhésion aux soins et rassurer certains patients schizophrènes. La conséquence est l'impossibilité d'obtenir des données statistiques d'une part et de conclure à un effet significatif d'autre part avec l'analyse quantitative des données. Cependant nous avons tenté de compenser ce manque de données par une analyse qualitative avec une description clinique détaillée des HAV et de l'évolution des patients à J5 et J28 du protocole d'étude. Nous n'avons pas été en mesure d'évaluer correctement l'impact du traitement sur la mémoire de source. Une étude plus large avec des patients présentant une schizophrénie plus modérée permettrait l'obtention de résultats interprétables.

A l'heure où nous écrivons ces lignes, nous signalons la sortie de résultats d'une étude de Mondino de 2015 sur le même sujet. L'étude regroupe 28 patients, dont 15 issus de l'étude Brunelin 2012 inclus dans le groupe tDCS active vs 13 patients inclus dans le groupe tDCS factice. Deux tâches de monitoring de réalité utilisées dans l'étude de Brunelin 2006 ont été effectuées par les patients à J0 et J5 du protocole de stimulation. Les paramètres de stimulation et les régions choisies sont les mêmes que lors du protocole de 2012. Les auteurs se sont intéressés à l'amélioration des performances de monitoring de réalité en évaluant la diminution des biais d'externalisation chez des schizophrènes hallucinés. Ils se sont intéressés parallèlement à l'amélioration des HAV après stimulation. Leurs résultats montrent une diminution des biais d'externalisation significative dans le groupe actif après 5 jours de protocole (-24%; Wilcoxon $T = 15$, $p = 0,05$) ainsi qu'une diminution importante de la fréquence des HAV (-46%; $T = 0$, $p = 0,002$). Ils ont constaté une taille d'effet moyenne sur le monitoring de réalité ($d = 0,54$ IC 95% [-0,22 ; 1,29]) par rapport au groupe factice, et un effet important sur la réduction de la fréquence des HAV ($d = 0,80$ IC 95% [0,03 ; 1,57]) par rapport au groupe placebo. Enfin, ils

concluent à une corrélation positive significative entre l'amélioration du monitoring de réalité et la réduction de la fréquence des HAV ($r = 0,52$, $p = 0,04$).

Ces résultats offrent des perspectives intéressantes pour l'avenir de cette technique de neuromodulation mais qui restent à explorer. Tout d'abord, comme l'évoque les auteurs des premiers travaux réalisés, le nombre d'études reste encore insuffisant et les effectifs trop faibles pour obtenir des conclusions solides sur l'efficacité de la tDCS bien que les résultats soient encourageants.

Le deuxième point est de pouvoir définir à quel type de patient peut être proposée la tDCS. Nos travaux ont mis en avant l'efficacité du traitement chez des patients qui présentent une pathologie évoluée et grave voire sévère.

De plus, nous constatons que la meilleure réponse au traitement à 1 mois est constatée chez les patients 1 et 2. Ces constatations posent la question d'une meilleure efficacité de la tDCS chez des patients présentant une pathologie "récente" (inférieure à 15 ans) et d'intensité modérée. Il semble donc nécessaire de réaliser des travaux en ce sens afin de définir au mieux des protocoles adaptés aux types de patients à stimuler.

Ensuite, notre revue de la littérature nous apporte des informations intéressantes sur les populations et les indications futures à explorer. Le rapport de cas de Palm (2013) montre le lien entre les régions cérébrales impliquées dans la schizophrénie. En stimulant le CPFDL gauche les symptômes négatifs mais également les HAV ont été améliorés. Rakesh (2013) a décrit une amélioration d'un patient présentant une décompensation psychotique aigue avec recrudescence des HAV en rupture de traitement rien qu'avec un protocole de stimulation sur 5 jours (protocole Brunelin 2012). Enfin le rapport de cas de Shenoy (2015) a démontré l'absence d'effets indésirables (patiente + fœtus) et l'efficacité de la tDCS sur une patiente enceinte.

Le dernier point important à explorer à l'avenir est l'atténuation potentielle des effets de la tDCS à plus long terme. En effet, comme pour les résultats obtenus en rTMS, il paraît important de réaliser des suivis prolongés à plus de 3 mois des patients pour évaluer la durée et l'intensité de l'efficacité du traitement. Ainsi il serait judicieux, en cas d'atténuation significative ou d'arrêt des effets, de pouvoir proposer une alternative aux patients qui pourraient être des séances uniques de rappel en cas de recrudescence des symptômes ou une reprise de protocoles atténués ou complets.

F – CONCLUSION

Lors de notre série de cas, nous avons constaté une amélioration clinique importante des HAV pharmaco-résistantes à la suite du protocole de stimulation par tDCS à J28. Cette amélioration clinique est bien corrélée aux scores de L’AHRS à J28. Cette amélioration était constatée dès J5 cliniquement et sur l’AHRS.

Nous n’avons pas pu évaluer clairement l’amélioration de la mémoire de source faute d’effectif suffisant.

On a enfin constaté une amélioration globale du fonctionnement général des patients après amélioration des hallucinations.

Après l’apparition de la sismothérapie dans les années 30, l’apparition des premières molécules comme les antipsychotiques de première génération dans les années 60 ont été un frein important au maintien d’intérêt des techniques de neuromodulation. Les années 80 ont été marquées par l’apparition des antipsychotiques atypiques et des perspectives nouvelles encourageantes. Parallèlement l’apparition des neurosciences en rapport avec les progrès de neuro-imagerie fonctionnelle mais également les découvertes en neurobiologie ont contribué à un regain d’intérêt pour les techniques de modulation d’activité cérébrale. Les années 2000 ont ainsi été marquées par la TMS qui s’est positionnée comme une technique de premier choix dans le domaine de la stimulation. Il aura fallu attendre la fin des années 2000 et le début des années 2010 pour ouvrir ENFIN la voie à la tDCS dont l’essor aura été retardé depuis les années 60 par les grandes "périodes d’évolution de l’histoire de la psychiatrie".

Certes les premiers résultats sont encourageants et semblent offrir des perspectives aussi variées que séduisantes en psychiatrie, avec un rapport coût/efficacité et un rapport bénéfice/risque positifs ou encore une utilisation simple, la nécessité de multiplier les études et d’obtenir d’autres résultats plus solides persistent et appellent à la vigilance.

La tDCS reste donc à l’heure actuelle une technique de neurostimulation exploratoire, mais complémentaire des antipsychotiques, qu’il semble intéressant d’inclure dans une prise en charge globale du patient impliquant la pharmacologie, la neurostimulation, la psychiatrie de secteur, le versant psychosocial et la réinsertion via les unités de réhabilitation en collaboration avec l’entourage familial.

BIBLIOGRAPHIE

1. Albert, D. J. The effect of spreading depression on the consolidation of learning. *Neuropsychologia*.1966a. 4, 49–64.
2. Albert, D. J. The effects of polarizing currents on the consolidation of learning. *Neuropsychologia*.1966b. 4, 65–77.
3. Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry*. 2007 Mar;68(3):416-21.
4. Allen, P.P, Larøi, F., McGuire, P.K., & Aleman, A. (2008). The hallucinating brain : a review of structural and functional neuroimaging studies of hallucinations. *Neurosci Biobehav R.*, 32, 175-191.
5. Allen, P.P., Aleman, A., & McGuire, P.K. (2007). Inner speech models of auditory verbal hallucinations : evidence from behavioural and neuroimaging studies. *Int Rev Psychiatry*, 19(4), 409-417.
6. Andrade AC, Magnavita GM, Allegro JV, Neto CE, Lucena Rde C, Fregni F. Feasibility of transcranial direct current stimulation use in children aged 5 to 12 years. *J Child Neurol*. 2014 Oct;29(10):1360-5.
7. Andreasen NC and Flaum M. Schizophrenia: The characteristic symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 17(1): 27e49, 1991.
8. Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Bartfai O, Paulus W. Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current stimulation: direct electrophysiological evidence. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(2):702-7.
9. Arul-Anandam AP, Loo C, Mitchell P. Induction of hypomanic episode with transcranial direct current stimulation. *J ECT* 2010;26:68–9.
10. Baeken C, Vanderhasselt MA, Remue J, Herremans S, Vanderbruggen N, Zeeuws D, et al. Intensive HF-rTMS treatment in refractory medication-resistant unipolar depressed patients. *J. Affect. Disord*. 2013;151:625–31.
11. Baccaro A, Brunoni AR, Bensenor IM, Fregni F. Hypomanic episode in unipolar depression during transcranial direct current stimulation. *Acta Neuropsychiatrica* 2010;22:316–8.
12. Bajwa S, Bermpohl F, Rigonatti SP, Pascual-Leone A, Boggio PS, Fregni F. Impaired interhemispheric interactions in patients with major depression. *J Nerv Ment Dis* 2008;196(9):671-677.
13. Barta, P.E., Pearlson, G.D., Powers, R.E., Richards, S.S., Tune, L.E., 1990. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 147, 1457–1462.
14. Bentall, R.P., & Slade, P.D. (1985). Reality testing and auditory hallucinations: a signal detection analysis. *Br J Clin Psychol.*, 24, 159-169.

15. Bentall, R.P. (1990). The illusion of reality : a review and integration of psychological research on hallucinations. *Psychol. Bull.*, 107, 82-95.
16. Bentall, R.P., Baker, G.A., & Havers, S. (1991). Reality monitoring and psychotic hallucinations. *Br J Clin Psychol.*, 30, 213-222.
17. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ (2013) Clinical utility of transcranial direct current stimulation (tDCS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res* 47:1–7.
18. Bindman, L. J., Lippold, O. C., & Redfearn, J. W. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *Journal of Physiology*.1964. 172, 369–382.
19. Boggio, P.S., Sultani, N., Fecteau, S., Merabet, L., Mecca, T., Pascual-Leone, A., Basaglia, A., Fregni, F., 2008b. Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depend.* 92, 55–60.
20. Boggio PS, Liguori P, Sultani N, Rezende L, Fecteau S, Fregni F. Cumulative priming effects of cortical stimulation on smoking cue-induced craving. *Neurosci Lett.* 2009 Sep 29.463(1):82-6.
21. Boggio, P.S., Khoury, L.P., Martins, D.C., Martins, O.E., de Macedo, E.C., Fregni, F., 2009b.
22. Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 80, 444–447.
23. Boggio, P.S., Liguori, P., Sultani, N., Rezende, L., Fecteau, S., Fregni, F., 2009c. Cumulative priming effects of cortical stimulation on smoking cue-induced craving. *Neurosci. Lett.* 463, 82–86.
24. Boggio, P.S., Zaghi, S., Villani, A.B., Fecteau, S., Pascual-Leone, A., Fregni, F., 2010b. Modulation of risk-taking in marijuana users by transcranial direct current stimulation (tDCS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). *Drug Alcohol Depend.* 112, 220–225.
25. Boggio, P.S., Ferrucci, R., Mameli, F., Martins, D., Martins, O., Vergari, M., Tadini, L., Scarpini, E., Fregni, F., Priori, A., 2012. Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Brain Stimul.* 5, 223–230.
26. Boros K, Poreisz C, Münchau A, Paulus W, Nitsche MA. Premotor transcranial direct current stimulation (tDCS) affects primary motor excitability in humans. *Eur J Neurosci* 2008;27:1292-1300.
27. Bose Anushree, Venkataram Shivakumar, Janardhanan C. Narayanaswamy, Hema Nawani, Aditi Subramaniam, Sri Mahavir Agarwal, Harleen Chhabra, Sunil V. Kalmady, Ganesan Venkatasubramanian. Insight facilitation with add-on tDCS in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, Volume 156, Issue 1, June 2014, Pages 63-65.
28. Brunelin J, Combris M, Poulet E, Kallel L, D'Amato T, Dalery J, Saoud M. Source monitoring deficits in hallucinating compared to non-hallucinating patients with schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2006 Jun;21(4):259-61. Epub 2006 Mar 20.
29. Brunelin, J., Poulet, E., Bediou, B., Kallel, L., Dalery, J., D'Amato, T., Saoud, M., 2006b. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves source monitoring deficit in hallucinating patients with schizophrenia. *Eur. Psychiatry* 81, 41–45.

30. Mondino M, Brunelin J, Poulet E, Suaud-Chagny M-F, 2015. Fronto-temporal transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) reduces source-monitoring deficits and auditory hallucinations in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 161 (2015) 515-516.
31. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;1-13.
32. Brunoni, A.R., Ferrucci, R., Bortolomasi, M., Scelzo, E., Boggio, P.S., Fregni, F., Dell'osso, B., Giacomuzzi, M., Altamura, A.C., Priori, A., 2012. Interactions between transcranial direct current stimulation (tDCS) and pharmacological interventions in the major depressive episode: findings from a naturalistic study. *Eur. Psychiatry* (in press).
33. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, Edwards DJ, Valero-Cabre A, Rotenberg A, Pascual-Leone A, Ferrucci R, Priori A, Boggio PS, Fregni F (2012b) Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul* 5:175-195.
34. Brunoni. A R, R. Ferrucci, M. Bortolomasi, E. Scelzo, P.S. Boggio, F. Fregni, B. Dell'Osso, M. Giacomuzzi, A.C. Altamura, A. Priori. Interactions between transcranial direct current stimulation (tDCS) and pharmacological interventions in the Major Depressive Episode: Findings from a naturalistic study. *European Psychiatry* 2013 (28).
35. Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanao TA, Oliveira AC, Goulart AC, Boggio PS, Lotufo PA, Bensenor IJ, Fregni F (2013) The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry* 70:383-391.
36. Cleghorn, J.M., Franco, S., Szechtman, B., Kaplan, R.D., Szechtman, H., Brown, G.M. et al. (1992). Toward a brain map of auditory hallucinations. *Am J Psychiatry*, 149, 1062-1069.
37. Costafreda, S.G., Brebion, G., Allen, P., McGuire, P.K., & Fu, C.H., (2008). Affective modulation of external misattribution bias in source monitoring in schizophrenia. *Psychol Med.*, 38, 821- 824.
38. Creutzfeldt, O. D., Fromm, G. H., & Kapp, H. Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Experimental Neurology*.1962. 5, 436-452.
39. DeLisi, L.E., Hoff, A.L., Neale, C., Kushner, M., 1994. Asymmetries in the superior temporal lobe in male and female first-episode schizophrenic patients: measures of the planum temporale and superior temporal gyrus by MRI. *Schizophrenia Research* 12, 19-28.
40. Demeulemeester M, Amad A, Bubrovsky M, Pins D, Thomas P, Jardri R. What is the real effect of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on hallucinations? Controlling for publication bias in neuromodulation trials. *Biol. Psychiatry* 2012;71:e15-6.
41. Ditman, T., & Kuperberg, G.R. (2005). A source-monitoring account of auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry*, 13(5), 280-299.
42. E Etard, O. & Tzourio-Mazoyer, N., (2002). La production et la compréhension du langage. In O. Houdé, B. Mazoyer, & N. Tzourio-Mazoyer, (Eds), *Cerveau et psychologie*. PUF.
43. Ferrucci, R., Mameli, F., Guidi, I., Mrakic-Spota, S., Vergari, M., Marceglia, S., Cogiamanian, F., Barbieri, S., Scarpini, E., Priori, A., 2008. Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology* 71, 493-498.

44. Ferrucci R, Bortolomasi M, Brunoni AR, Vergares M, Tadini L, Giacopuzzi M, et al. Comparative benefits of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) treatment in patients with mild/moderate vs. severe depression. *Clin Neuropsychiatry* 2009a;6:246–51.
45. Ferrucci R, Bortolomasi M, Vergari M, Tadini L, Salvoro B, Giacopuzzi M, et al. Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression. *J Affect Disord* 2009b;118:215–9.
46. Ford, J.M., Roach, B.J., Jorgensen, K.W., Turner, J.A., Brown, G.G., Notestine, R., et al., (2009). Tuning in to the voices : a multisite fMRI study of auditory hallucinations. *Schizophr. Bull*, 35(1), 58-66.
47. Fox, M.D., & Raichle, M.E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.*, 8, 700-711.
48. Franck, N., Rouby, P., Daprati, E., Daléry, J., Marie-Cardine, M., & Georgieff, N. (2000). Confusion between silent and overt reading in schizophrenia. *Schizophr. Res*, 41(2), 357-364.
49. Franck, N., & Thibaut, F. (2003). Les hallucinations. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 37120 A10.
50. Franck, N. (2006). La Schizophrénie. La reconnaître et la soigner. Ed. Odile Jacob.
51. Fregnac Y, Smith D, Friedlander MJ (1990). Postsynaptic membrane potential regulates synaptic potentiation and depression in visual cortical neurons. *Soc Neurosci Abstr* 16: 798.
52. Fregnac Y, Smith D, Friedlander MJ (1990). Postsynaptic membrane potential regulates synaptic potentiation and depression in visual cortical neurons. *Soc Neurosci Abstr* 16: 798.
53. Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res* 2005;166(1):23-30.
54. Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M. A., Rigonatti, S. P., & Pascual-Leone, A. Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depression and Anxiety*.2006.23(8), 482–484.
55. Fregni F., Orsati F., Pedrosa W., Fecteau S., Tome FA., Nitsche MA., Mecca T., Macedo EC., Pascual-Leone A., Boggio PS.. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite*. 2008 Jul.51(1):34-41
56. Fregni, F., Liguori, P., Fecteau, S., Nitsche, M.A., Pascual-Leone, A., Boggio, P.S., 2008. Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. *J. Clin. Psychiatry* 69, 32–40.
57. Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr. Res*. 2009;108:11–24.
58. Frith, C.D. (1992). The cognitive neuropsychology of schizophrenia. Erlbaum, Hillsdale.
59. Galvez V, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Sachdev P, Loo CK. Hypomania induction in a patient with bipolar II disorder by transcranial direct current stimulation (tDCS). *J ECT* 2011.27:256–8.

60. Ganguli R, Carter C, Mintun M, Brar J, Becker J, Sarma R, Nichols T, Bennington E. PET brain mapping study of auditory verbal supraspan memory versus visual fixation in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1997 Jan 1;41(1):33-42.
61. Gartside IB, Lippold OC. The production of persistent changes in the level of neuronal activity by brief local cooling of the cerebral cortex of the rat. *J Physiol*. 1967 Apr;189(3):475-87.
62. Gartside, I. B. (1968a). Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurones in the rat cerebral cortex after polarization: reverberating circuits or modification of synaptic conductance? *Nature* 220, 382—383
63. Gartside, I. B. Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurones in the rat cerebral cortex after polarization: Role of protein synthesis. *Nature*.1968b.220(5165), 383—384.
64. Goldman R. L, Jeffrey J. Borckardt, Heather A. Frohman, Patrick M. O’Neil, Alok Madan, Laura K. Campbell, Amanda Budak, Mark S. George. Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) temporarily reduces food cravings and increases the self-reported ability to resist food in adults with frequent food craving. *Appetite*, Volume 56, Issue 3, June 2011, Pages 741-746.
65. Harrison, B.J., Yücel, M., Pujol, J., & Pantelis, C. (2007). Task-induced deactivation of midline cortical regions in schizophrenia assessed with fMRI. *Schizophr. Res.*, 91, 82-86.
66. Hattori Y, Moriwaki A, Hori Y. Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Neurosci Lett* 1990;116:320-324.
67. Havermans, R., Honig, A., Vuurman, E.F., Krabbendam, L., Wilmink, J., Lamers, T., Verheecke, C.J., Jolles, J., Romme, M.A., van Praag, H.M., 1999. A controlled study of temporal lobe structure volumes and P300 responses in schizophrenic patients with persistent auditory hallucinations. *Schizophrenia Research* 17, 151–158.
68. Heit, D. Stimulation transcrânienne directe à courant continu (ou transcranial direct current stimulation : tDCS) chez les patients souffrant d’un trouble obsessionnel compulsif pharmacorésistant. thèse 2013. Medecine université de Poitier.
69. Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nat. Rev. a. Neurosci.*, 8, 393-402.
70. Hoffman, R.E. (1986). Verbal hallucinations and language production processes in schizophrenia. *Behav Brain Sci.*, 9, 503-548.
71. Hoffman, R.E., & McGlashan, T.H. (1997). Synaptic elimination, neurodevelopment, and the mechanism of hallucinated “voices” in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 154,1683-1689.
72. Huey, E.D., Probasco, J.C., Moll, J., Stocking, J., Ko, M.H., Grafman, J., Wassermann, E.M., 2007. No effect of DC brain polarization on verbal fluency in patients with advanced fronto-temporal dementia. *Clin. Neurophysiol.* 118, 1417–1418
73. Jaynes, J., 1976. *The Origins of Consciousness in the Breakdown of the Bicameral Mind*. Penguin, London.
74. Jeannerod, M., Farrer, C., Franck, N., Fournieret, P., Posada, A., Daprati, E., et al. (2003). Action recognition in normal and schizophrenic subjects. In T. Kircher & A. David (Eds.). *The self in neuroscience and psychiatry*. Cambridge : Cambridge University Press.

75. Johnson, M.K., Hashtroudi S., & Lindsay D.S., (1993). Source monitoring. *Psychol. Bull.*, 114(1), 3-28.
76. Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, Ebmeier KP (2012) Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 42:1791–1800.
77. Knoch D, Nitsche MA, Fischbacher U, et al. Studying the neurobiology of social interaction behavior with transcranial direct current stimulation the example of punishing unfairness. *Cereb Cortex* 2007 Dec 24. (epub ahead of print).
78. Krishnan Chandramouli, Luciana Santos, Mark D. Peterson, Margaret Ehinger. Safety of Noninvasive Brain Stimulation in Children and Adolescents. *Brain Stimulation*, Volume 8, Issue 1, January–February 2015, Pages 76-87.
79. Kuo, M.F., Nitsche, M.A., 2012. Effects of transcranial electrical stimulation on cognition. *Clin. EEG Neurosci.* 43, 192–199.
80. Kuo M-F, Paulus W, Nitsche M A. Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *NeuroImage*, Volume 85, Part 3, 15 January 2014, Pages 948-960.
81. Largus S. De compositionibus medicamentorum. 1529. Paris: Wechel.
82. Larøi, F. (2006). The phenomenological diversity of hallucinations : some theoretical and clinical implications. *Psychologica Belgica*, 46, 163-83.
83. Larøi, F., & Woodward, T.S. (2007). Hallucinations from a cognitive perspective. *Harv Rev Psychiatry*, 15(3), 109-117.
84. Lawrie, S.M., Buechel, C., Whalley, H.C., Frith, C.D., Friston, K.J., & Johnstone, E.C. (2002). Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biol. Psychiatry*, 51, 1008-1011.
85. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Poulet E, Devanne H, Haffen E, Londero A, et al. Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS): règles de sécurité et indications thérapeutiques. *Neurophysiol. Clin.* 2011;41:221–95.
86. Lefaucheur JP. Neurophysiology of cortical stimulation. *Int. Rev. Neurobiol.* 2012;107:57–85.
87. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, Cantello RM, Cincotta M, de Carvalho M, De Ridder D, Devanne H, Di Lazzaro V, Filipović SR, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Kimiskidis VK, Koch G, Langguth B, Nyffeler T, Oliviero A, Padberg F, Poulet E, Rossi S, Rossini PM, Rothwell JC, Schönfeldt-Lecuona C, Siebner HR, Slotema CW, Stagg CJ, Valls-Sole J, Ziemann U, Paulus W, Garcia-Larrea L. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin. Neurophysiol.* 2014 Nov;125(11):2150-206.
88. Liddle, P.F., Friston, K.J., Frith, C.D., Hirsch, S.R., Jones, T., & Frackowiak, R.S. (1992). Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 160, 179-186.
89. Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F., & Paulus, W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*. 2002.125(Pt 10), 2238–2247.

90. Liebetanz, D., Koch, R., Mayenfels, S., Konig, F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clinical Neurophysiology*.2009.120(6), 1161–1167.
91. Mahmoudi H, Haghighi AB, Petramfar P, Jahanshahi S, Salehi Z, Fregni F. Transcranial direct current stimulation: electrode montage in stroke. *Disabil Rehabil* 2010 November 26 (Epub ahead of print).
92. Malenka RC & Nicoll RA (1999). Long-term potentiation – a decade of progress? *Science* **285**, 1870–1874.
93. Mattai A., Miller R., Weisinger B., Greenstein D., Bakalar J., Tossell J., David C., Wassermann E., Rapoport J., Gogtay N. Tolerability of transcranial direct current stimulation in childhood-onset schizophrenia. *Brain Stimulation* .2011.4, 275-80.
94. Mazoyer, B., Tzourio, N., Frak, V., Syrota, A., Murayama, N., Levrier, O., et al. (1993). The cortical representation of speech. *J Cogn Neurosci.*, 5, 467-479.
95. McGuire, P.K., Shah, G.M.S., & Murray, R.M. (1993). Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet*, 342, 703-706.
96. McGuire, P.K., Silbersweig, D.A., Wright, I., Murray, R.M., Frackowiak, R.S.J., et al. (1996). Neural correlates of inner speech and auditory verbal imagery in schizophrenia: relationship to auditory verbal hallucinations. *Br J Psychiatry*, 169, 148-159.
97. McGuire, P.K., Silbersweig, D.A., Murray, R.M., David, A.S., Frackowiak, R.S.J., & Frith, C.D. (1996). Functional anatomy of inner speech and auditory verbal imagery. *Psychol Med.*, 26, 29-38.
98. Mechelli, A., Allen, P., Amaro, E., Fu, C.H., Williams, S.C., Brammer, M.J., et al. (2007). Misattribution of speech and impaired connectivity in patients with auditory verbal hallucinations. *Hum Brain Mapp.*, 28, 1213-1222.
99. Mhalla A, de Andrade DC, Baudic S, Perrot S, Bouhassira D. Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain* 2010.149(3):495-500.
100. Mintz, S., & Alpert, M. (1972). Imagery vividness, reality testing, and schizophrenic hallucinations. *J Abnorm Psychol.*, 79, 310-316.
101. Modinos G, Vercammen A, Mechelli A, Kneegting H, McGuire PK, and Aleman A. Structural covariance in the hallucinating brain: A voxel-based morphometry study. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 34(6): 465e469, 2009.
102. Modinos G, Sergi G. Costafreda, Marie-José van Tol, Philip K. McGuire, André Aleman, Paul Allen. Neuroanatomy of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A quantitative meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Cortex*, Volume 49, Issue 4, April 2013, Pages 1046-1055.
103. Moliadze Vera, Till Schmanke, Saskia Andreas, Ekaterina Lyzhko, Christine M. Freitag, Michael Siniatchkin. Stimulation intensities of transcranial direct current stimulation have to be adjusted in children and adolescents. *Clinical Neurophysiology*, Volume 126, Issue 7, July 2015, Pages 1392-1399.
104. Musalek, M., Podreka, I., Walter, H., Suess, E., Passweg, V., Nutzinger, D., et al. (1989). Regional brain function in hallucinations : a study of regional cerebral blood flow with 99m-Tc HMPAO-SPECT in patients with auditory hallucinations, tactile hallucinations, and normal controls. *Compr Psychiatry*, 30, 99-108.

105. Musso, M., Moro, A., Glauche, V., Rijntjes, M., Reichenbach, J., Buchel, C., et al. (2003). Broca's area and the language instinct. *Nature Neurosci.*, 6, 774-781.
106. Neckelmann, G., Specht, K., Lund, A., Ersland, L., Smievoli, A.I., Neckelmann, D., et al. (2006). MR Morphometry analysis of grey matter volume reduction in schizophrenia: association with hallucinations. *Int J Neurosci.*, 116, 9-23.
107. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2000;57:1899-1901.
108. Nitsche, M. A., & Paulus, W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*.2001.57(10), 1899–1901.
109. Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *Journal of Physiology*.2003.553(Pt 1), 293–301.
110. Nitsche, M. A., Grundey, J., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. Catecholaminergic consolidation of motor cortical neuroplasticity in humans. *Cerebral Cortex*.2004.14(11), 1240–1245.
111. Nitsche, M. A., Jaussi, W., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology*.2004.29(8), 1573–1578.
112. Nitsche, M. A., Seeber, A., Frommann, K., Klein, C. C., Rochford, C., Nitsche, M. S., et al. Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *Journal of Physiology*.2005.568(Pt 1), 291–303.
113. Nitsche, M.A., Doemkes, S., Karakose, T., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., Paulus, W., 2007. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J. Neurophysiol.* 97, 3109–3117.
114. Nitsche, M.A., Cohen, L.G., Wassermann, E.M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P.S., Fregni, F., Pascual-Leone, A., 2008. Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. *Brain Stimul.* 1, 206–223.
115. Onitsuka, T., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., Dickey, C.C., Kasai, K., Toner, S.K., et al. (2004). Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: an MRI study. *Am J Psychiatry*, 161, 1603-1611.
116. Palm U., Keeser D., Schiller C., Fintescu Z., Reisinger E., Nitsche M., Padberg F. . Skin lesions after traitement with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimulation*.2008.1, 386-7.
117. Palm U., Schiller C., Fintescu Z., Obermeier M., Keeser D., Reisinger E., Pogarell O., Nitsche M., Möller H., Paderg F. Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression : A randomized double-blind, placebo-controlled study. *Brain Stimulation*.2012.5, 242-51.
118. Palm Ulrich, Daniel Keeser, Janusch Blautzik, Oliver Pogarell, Birgit Ertl-Wagner, Michael Josef Kupka, Maximilian Reiser, Frank Padberg. Prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) changes negative symptoms and functional connectivity MRI (fcMRI) in a single case of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophrenia Research*, Volume 150, Issues 2–3, November 2013, Pages 583-585.

119. Plaze, M., Bartres-Faz, D., Martinot, J.L., Januel, D., Bellivier, F., De Beaupaire, R., et al. (2006). Left superior temporal gyrus activation during sentence perception negatively correlates with auditory hallucination severity in schizophrenia patients. *Schizophr. Res.*, 87, 109-115.
120. Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin*.2007.72(4–6), 208–214.
121. Purpura, D. P., & McMurtry, J. G. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *Journal of Neurophysiology*. 1965.28, 166–185.
122. Raji, T.T., Valkonen-Korhonen, M., Holi, M., Therman, S., Lehtonen, J., & Hari, R. (2009). Reality of auditory verbal hallucinations. *Brain Advance Access published July 20, 2009*.
123. Rakesh Gopalkumar, Venkataram Shivakumar, Aditi Subramaniam, Hema Nawani, Anekal C. Amaresha, Janardhanan C. Narayanaswamy, Ganesan Venkatasubramanian. Monotherapy with tDCS for Schizophrenia: A Case Report. *Brain Stimulation*, Volume 6, Issue 4, July 2013, Pages 708-709.
124. Redfearn JW, Lippold OC, Costain R. A preliminary account of the clinical effects of polarizing the brain in certain psychiatric disorders. *Br J Psychiatry* 1964.110:773-785
125. Roth BJ. Mechanisms for electrical stimulation of excitable tissue. *Crit Rev Biomed Eng* 1994;22:253-305.
126. Seal, M.L., Aleman, A., & McGuire, P.K. (2004). Compelling imagery, unanticipated speech and deceptive memory: neurocognitive models of auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry*, 9(1-2), 43-72.
127. Siebner HR, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp. Brain Res.* 2003;148:1–16.
128. Silbersweig, D.A., Stern, E., 1998. Towards a functional neuroanatomy of conscious perception and its modulation by volition: implications of human auditory neuroimaging studies. *Philosophical Transactions of Royal Society London B Biological Sciences* 353, 1883–1888.
129. Shergill SS, Murray RM, and McGuire PK. Auditory hallucinations: A review of psychological treatments. *Schizophrenia Research*, 32(3): 137e150, 1998.
130. Shergill, S.S., Bullmore, E., Simmons, A., Murray, R., & McGuire, P.K. (2000). Functional anatomy of auditory verbal imagery in schizophrenic patients with auditory hallucinations. *Am J Psychiatry*, 157, 1691-1693.
131. Shergill, S.S., Brammer, M.J., Fukuda, R., Williams, S.C., Murray, R.M., & McGuire, P.K. (2003). Engagement of brain areas implicated in processing inner speech in people with auditory hallucinations. *Br J Psychiatry*, 182, 525-531.
132. Shergill, S.S., Kanaan, R.A., Chitnis, X.A., O'Daly, O., Jones, D.K., Frangou, S., Williams, S.C., Howard, R.J., Barker, G.J., Murray, R.M., McGuire, P., 2007. A diffusion tensor imaging study of fasciculi in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 164, 467–473.
133. Shenoy S, Bose A, Chhabra H, Dinakaran D Agarwal SM, Shivakumar V, Narayanaswamy J, Sivakumar P, Venkatasubramanian G. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia During Pregnancy: A Case Report. *Brain Stimul.* 2015 Jan-Feb;8(1):163-4.

134. Shiozawa P. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for catatonic schizophrenia: A case study. *Schizophrenia Research* 146 (2013) 374–375.
135. Shiozawa Pedro, Mailu Enokibara da Silva, Quirino Cordeiro, Felipe Fregni, Andre Russowsky Brunoni. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for the Treatment of Persistent Visual and Auditory Hallucinations in Schizophrenia: A Case Study. *Brain Stimulation*, Volume 6, Issue 5, September 2013, Pages 831-833.
136. Shiozawa Pedor, Felipe Fregni, Isabela M. Benseñor, Paulo A. Lotufo, Marcelo T. Berlim,
137. Jeff Z. Daskalakis, Quirino Cordeiro and A. R. Brunoni. Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2014), 17, 1443–1452.
138. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J. Clin. Psychiatry* 2010;71:873–84.
139. Slotema CW, Aleman A, Daskalakis ZJ, Sommer IE. Meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory verbal hallucinations: update and effects after one month. *Schizophr Res* 2012;142:40–5
140. Slotema CW, Blom JD, van Lutterveld R, Hoek HW, Sommer IE. Review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations. *Biological Psychiatry*, Volume 76, Issue 2, 15 July 2014, Pages 101-110.
141. Sommer, I.E.C., Ramsey, N.F., & Kahn, R.S. (2001). Language lateralization in schizophrenia :
a. an fMRI study. *Schizophr. Res.*, 52, 57-67.
142. Sommer, I.E., Diederer, K.M., Blom, J.D., Willems, A., Kushan, L., Slotema, K., et al. (2008). Auditory verbal hallucinations predominantly activate the right inferior frontal area. *Brain*, 131, 3169-3177.
143. Soubasi E, Chroni E, Gourzis P, Zisis A, Beratis S, Papathanasopoulos P. Cortical motor neurophysiology of patients with schizophrenia: a study using transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res* 2010.176(2-3):132-136.
144. Stephane, M., Kuskowski, M., McClannahan, K., Surerus, C., & Nelson, K. (2010). Evaluation of speech misattribution bias in schizophrenia. *Psychol Med.*, 40, 741-748.
145. Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, Dagher A. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 2003;126:2609–15.
146. Sumich, A., Chitnis, X.A., Fannon, D.G., O’Ceallaigh, S., Doku, V.C., Faldrowicz, A., Sharma, T., 2005. Unreality symptoms and volumetric measures of Heschl’s gyrus and planum temporal in first-episode psychosis. *Biological Psychiatry* 57, 947–950.
147. Shin, S.E., Lee, J.S., Kang, M.H., Kim, C.E., Bae, J.N., & Jung, G. (2005). Segmented volumes of cerebrum and cerebellum in first episode schizophrenia with auditory hallucinations. *Psychiatry Res.*, 138, 33-42.
148. Sun J, Maller JJ, Guo L, and Fitzgerald PB. Superior temporal gyrus volume change in schizophrenia: A review on region of interest volumetric studies. *Brain Research Reviews*, 61(1):14e32, 2009.

149. Terzuolo, C. A. & Bullock, T. H. (1956). Measurement of imposed voltage gradient adequate to modulate neuronal firing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 42, 687—694.
150. Thomas JW, Hood WF, Monahan JB, Contreras PC, O'Donohue TL (1988). Glycine modulation of the phencyclidine binding site in mammalian brain. *Brain Res* 442: 396–398.
151. Tranulis C, Sepehry AA, Galinowski A, Stip E. Should we treat auditory hallucinations with repetitive transcranial magnetic stimulation? A meta-analysis. *Can. J. Psychiatry* 2008;53:577–86.
152. Utz K., Dimova V., Oppenländer K., Kerkhoff G. Electrified minds: Transcranial direct current stimulation (tDCS) and Galvanic Vestibular Stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology—A review of current data and future implications. *Neuropsychologia*.2010.48, 2789-2810.
153. Volpato C., Piccione F., Cavinato M., Duzzi D., Schiff S., Foscolo L., Venneri A. Modulation of affective symptoms and resting state activity by brain stimulation in a treatment-resistant case of obsessive-compulsive disorder. *Neurocase: The Neural Basis of Cognition*.2012.
154. Weiss, S. R., Eidsath, A. , Li, X. L., Heynen, T. & Post, R. M. (1998). Quenching revisited: low level direct current inhibits Amygdala kindled seizures. *Experimental Neurology* 154, 185—192.
155. Woodruff, P.W., Wright, I.C., Bullmore, E.T., Brammer, M., Howard, R.J., Williams, S.C., Shapleske, J., Rossell, S., David, A.S., McGuire, P.K., Murray, R.M., 1997. Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. *American Journal of Psychiatry* 154, 1676–1682.
156. Woodruff, P.W. (2004). Auditory hallucinations: Insights and questions from neuroimaging. *Cogn Neuropsychiatry*., 9(1-2), 73-91.
157. Woodward, T.S., Menon, M., & Whitman, J.C. (2007). Source monitoring biases and auditory hallucinations. *Cogn Neuropsychiatry*., (00), 1-18.

ANNEXES

ANNEXE 1 PREPARATION D'UNE SEANCE DE tDCS

- **Etape 1 :**
 - Le patient s'assoit confortablement sur le fauteuil
 - Mettre la grosse sangle autour de la tête
 - Mettre la petite sangle une fois que l'emplacement de l'anode est trouvé après repérage
 - Notons que l'emplacement de la cathode se fera de la même manière (JTP).
 - En cas de difficulté de repérage nous utiliserons un casque de repérage EEG.
- **Etape 2 :**
 - Sortir les câbles de connexion puis les électrodes.
 - Insérer la sortie mâle des câbles de connexion dans les électrodes.
- **Etape 3 :**
 - Mouiller les éponges avant d'insérer les électrodes.
 - Insérer les électrodes dans les éponges.
- **Etape 4 : Placement des électrodes sur le patient**
 - Les électrodes sont placées avec le côté bombé soit vers l'extérieur.
 - L'anode est placée en Sus Orbitaire droit sur la zone préalablement marquée.
 - La cathode est placée entre P3 et T3 (même principe).
- **Etape 5 :**
 - Mettre la partie "female" des câbles dans le DC Stimulator (PAS avant) dans emplacements correspondant
- **Etape 6 : Utilisation de l'appareil**
 - Aller dans mode classique si c'est la première utilisation
 - Allumer DC Stimulator et mouiller les éponges une à 2 fois pendant l'opération pour diminuer l'impédance (plusieurs messages s'affichent)
 - Activer le mode « study » ou le mode « Classique »
- **Etape 7 : fin de séance**
 - Eteindre DC stimulator
 - Retirer sangles puis éponges et électrodes
 - Nettoyer les électrodes
 - Ranger le matériel

MODE STUDY :

- A l'aide des touches 1 et 3 nous rentrons le numéro protocole patient qui correspond soit à la stimulation placebo soit à la stimulation active (DOUBLE AVEUGLE).
- L'effet placebo présente une faible activité électrique pour rendre une indétectabilité du type de stimulation reçu :
 - ❖ « Fade in » ou montée de stimulation sur 30s,
 - ❖ Plateau durant 40s (tduration/30 soit 1200/30),
 - ❖ Diminution de stimulation ou « Fade out » sur 30s,
 - ❖ Quelques pics de stimulation non significatifs mais perceptibles (maintien de l'aveugle).

MODE CLASSIQUE :

- Cet écran permet de régler divers paramètres comme le type de courant (TDCS), l'intensité (current), les durées pour atteindre le maximum (fade in) et le minimum (fade out).
- A l'aide des 4 boutons nous pouvons nous déplacer dans le menu et modifier des paramètres si nécessaire pour les prochaines séances.

ANNEXE 2 : CRITERES DIAGNOSTICS SCHIZOPHRENIE DSM IV R (code F20)

A. Symptômes caractéristiques : deux ou plus des manifestations suivantes sont présentes, chacune pendant une partie significative du temps pendant une période d'un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement) :

1. Idées délirantes
2. Hallucinations
3. Discours désorganisé (c.-à-d., coq-à-l'âne fréquents ou incohérence)
4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
5. Symptômes négatifs, p.ex., émoussement affectif, alogie ou perte de la volonté

N.B. : Un seul symptôme du critère A est requis si les idées délirantes sont bizarres ou si les hallucinations consistent en une voix commentant en permanence le comportement ou les pensées du sujet, ou si, dans les hallucinations plusieurs voix conversent entre elles.

B. Disfonctionnement social / des activités : pendant une partie significative du temps depuis la survenue de la perturbation, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation (ou, en cas de survenue dans l'enfance ou dans l'adolescence, incapacité à éteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auxquelles on aurait pu s'attendre).

C. Durée : Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui répondent au critère A (c.-à-d. symptômes de la phase active), et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromique et résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux ou plus des symptômes figurants dans le critère A présents sous une forme atténuée (p.ex., croyances bizarres, perceptions inhabituelles).

D. Exclusion d'un trouble schizo-affectif et d'un trouble de l'humeur : Un trouble schizo-affectif et un trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés soit (1) parce qu'aucun épisode dépressif majeur, maniaque ou mixte n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active ; soit (2) parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, leur durée totale a été brève par rapport à la durée des périodes actives et résiduelles.

E. Exclusion d'une affection médicale générale / due à une substance : La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (c.-à-d. une drogue donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale.

F. Relation avec un trouble envahissant du développement : en cas d'antécédents de trouble autistique ou d'un trouble envahissant du développement, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si les idées délirantes ou les hallucinations prononcées sont également présentes pendant au moins un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement).

ANNEXE 3 : NOTICE INFORMATION + CONSENTEMENT

Hallucinations acoustico-verbales et déficit de la mémoire de source : effet de la tDCS sur les HAV pharmaco-résistantes chez des patients souffrant de schizophrénie

Notice d'information destinée au patient

Madame, Monsieur,

Je vous remercie de bien vouloir lire attentivement ces informations avant de prendre votre décision de participation à cette étude. Le médecin responsable (Dr) discutera, lors de votre prochaine consultation, de l'ensemble des aspects de cette étude et il est important que vous lui demandiez des explications si quelque chose ne vous paraît pas clair. Si vous le souhaitez, vous pouvez vous faire aider d'une personne de confiance.

Pourquoi faisons-nous cette recherche ?

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique complexe caractérisée par des signes cliniques et des troubles cognitifs. Parmi ces derniers, il a été identifié un déficit de la mémoire de source chez les patients enclins aux hallucinations acoustico-verbales (HAV) confortant l'hypothèse d'un biais d'attribution externe des phénomènes de langage interne à l'origine de ces hallucinations. L'échec des traitements pharmacologiques chez 15% des patients qui souffrent de schizophrénie nous conduit aujourd'hui à envisager d'autres pistes thérapeutiques telles que la stimulation cérébrale. Ce travail de recherche propose d'explorer les effets de la stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS) sur les HAV et sur la mémoire de source auprès de patients pharmaco-résistants.

Qu'arrivera-t'il pendant la recherche ?

Déroulement de l'étude pour le patient :

Un première visite d'évaluation de la symptomatologie et neuropsychologique (mémoire de source) a lieu avant la première séance de séance de stimulation (J0).

Ensuite, les stimulations d'une durée de 20 min ont lieu deux fois par jour pendant 5 jours consécutifs.

A la fin de la dernière séance de stimulation (J5), une évaluation clinique et neuropsychologique est effectuée de nouveau.

Une dernière session d'évaluation clinique et neuropsychologique est également programmé à J28.

Puis-je décider de participer ou non à la recherche ?

La participation à la recherche doit être volontaire. Que vous décidiez ou refusiez d'y prendre part, vous continuerez à avoir accès aux mêmes soins. En cas d'acceptation, nous vous demanderons de signer le formulaire de consentement éclairé précisant que vous participez à cette étude de votre propre volonté, mais que vous êtes libre d'interrompre votre participation à tout moment. Une copie de la feuille d'information et du formulaire de consentement vous sera remise.

Vous pouvez poser autant de questions que vous le souhaitez à votre médecin. Votre médecin s'engage à vous informer des découvertes faites durant l'étude qui pourraient changer votre volonté de participation.

Pendant le temps de la recherche, vous avez le droit de participer à une autre étude. Il n'y a pas de période d'exclusion.

Coordonnées du (ou des) médecins responsables

Pour toute question concernant l'étude, ainsi que vos droits, vous pourrez contacter :

Dr

Hallucinations acoustico-verbales et déficit de la mémoire de source : effet de la tDCS sur les HAV pharmaco-résistantes chez des patients souffrant de schizophrénie

Formulaire de Consentement du patient

Je soussigné(e)..... né(e) le ____ / ____ / ____
demeurant à (adresse complète).....
.....

déclare avoir compris le but et les modalités de l'étude intitulée « Déficit de la mémoire de source et hallucinations acoustico-verbales : effet de la tDCS sur les HAV pharmaco-résistantes chez des patients souffrant de schizophrénie » qui m'ont été pleinement expliqués par le Docteur

Les informations relatives au principe de l'étude, et son intérêt m'ont bien été communiquées dans la Note d'information. J'ai eu la possibilité de l'étudier attentivement. Des réponses ont été apportées à toutes mes questions. J'ai disposé d'un délai de réflexion avant de prendre ma décision.

J'accepte de participer volontairement à cette étude. Il m'a bien été précisé que je pouvais refuser d'y participer et que dans le cas d'une participation à celle-ci, je pouvais revenir sur ma décision à tout moment. On m'a expliqué également que j'ai la possibilité de contacter l'un des investigateurs de l'étude (Dr Giordana - tél. : 04 92 03 81 06) pour poser des questions à tout moment avant et en cours d'étude.

J'ai bien noté que le Dr Giordana, investigateur coordonnateur, , peuvent arrêter à tout moment ma participation à l'étude s'ils le jugent nécessaire.

J'ai été informé(e) de la nature du projet de recherche et de ses buts.

J'ai bien compris les bénéfices et les risques éventuels liés à cette étude. J'ai reçu toutes les réponses souhaitées à mes questions.

J'ai bien noté que les données me concernant resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes qui collaborent à la recherche, désignées par le Dr Giordana.

J'ai été informé(e) :

- de la nature des informations transmises (âge, sexe, traitements médicaux...),
- de la finalité du traitement des données.
- que certaines données nominatives me concernant feront l'objet d'un traitement informatisé dans le respect du secret médical.
- de mon droit de m'opposer au traitement automatisé des données nominatives me concernant.
- que toutes les données resteront confidentielles.
- de mon droit d'accès et de rectification à ces données directement ou indirectement par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix désigné à cet effet.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Le.....
Nom du patient :

Le.....
Nom du médecin :

Signature du patient
précédée de la mention « lu et approuvé »

Signature du médecin
précédée de la mention « lu et approuvé »

NB : fait en deux exemplaires dont un remis au patient.

ANNEXE 4 : AUDITORY HALLUCINATION RATING SCALE (AHRS)

Gillian Haddock
University of Manchester, 1994

GENERAL INSTRUCTIONS

The following structured interview is designed to elicit specific details regarding different dimensions of auditory hallucinations. When asking questions, the interview is designed to rate the patient's experiences over the last week for the majority of items. There are two exceptions to this e.g. when asking about beliefs regarding cause of voices, rate the patient's response based on what they believe at the time of interview. Also loudness of voices should be rated according to the loudness of voices at the time of interview or the last time the patient experienced them.

Name:

Age:

Sex: M/F

Diagnosis (if relevant):

Length of time experiencing voices (years):

Hallucination in other modalities: Visual/Olfactory/gustatory/tactile

AUDITORY HALLUCINATIONS: SCORE SHEET

	SCORE
1. FREQUENCY	<input type="checkbox"/>
2. DURATION	<input type="checkbox"/>
3. LOCATION	<input type="checkbox"/>
4. LOUDNESS	<input type="checkbox"/>
5. BELIEFS RE-ORIGIN OF VOICES	<input type="checkbox"/>
6. AMOUNT OF NEGATIVE CONTENT OF VOICES	<input type="checkbox"/>
7. DEGREE OF NEGATIVE CONTENT	<input type="checkbox"/>
8. AMOUNT OF DISTRESS	<input type="checkbox"/>
9. INTENSITY OF DISTRESS	<input type="checkbox"/>

10. DISRUPTION

☐

11. CONTROL

☐

AUDITORY HALLUCINATIONS: SCORING CRITERIA

1. FREQUENCY

How often do you experience voices? e.g. every day, all day long etc.

- 0 Voices not present or present less than once a week (specify frequency if present).
- 1 Voices occur for at least once a week
- 2 Voices occur at least once a day.
- 3 Voices occur at least once an hour.
- 4 Voices occur continuously or almost continually i.e. stop only for a few seconds or minutes.

2. DURATION

When you hear your voices, how long do they last e.g. a few seconds, minutes, hours, all day long?

- 0. Voices not present.
- 1. Voices last for a few seconds, fleeting voices.
- 2. Voices last for several minutes.
- 3. Voices last for at least one hour.
- 4. Voices last for hours at a time.

3. LOCATION

When you hear your voices where do they sound like they're coming from?

- inside your head and/or outside your head?
- If voices sound like they are outside your head, whereabouts do they sound like they're coming from?

- 0 No voices present.
- 1 Voices originate inside head only.
- 2 Voices outside the head, but close to ears or head.
Voices inside head may also be present.
- 3 Voices originate inside or close to ears and outside head away from ears.
- 4 Voices originate from outside space, away from head only.

4. LOUDNESS

How loud are your voices?

Are they louder than your voice, about the same loudness, quieter or just a whisper?

- 0 Voices not present.
- 1 Quieter than own voice, whisper.

- 2 About the same loudness as own voice.
- 3 Louder than own voice.
- 4 Extremely loud, shouting.

5. BELIEFS RE-ORIGIN OF VOICES

What do you think has caused your voices?

- Are the voices caused by factors related to yourself or solely due to other people or factors?

If patient expresses an external origin:

- How much do you believe that your voices are caused by -----(add patient's attribution) on a scale from 0-100 with 100 being that you are totally convinced, have no doubts and 0 being that it is completely untrue?

- 0 Voices not present.
- 1 Believes voices to be solely internally generated and related to self.
- 2 Holds a less than 50% conviction that voices originate from external causes.
- 3 Holds 50% or more conviction (but less than 100%) that voices originate from external cause.
- 4 Believes voices are solely due to external causes (100% conviction)

6. AMOUNT OF NEGATIVE CONTENT OF VOICES

Do your voices say unpleasant or negative things?

- Can you give me some examples of what the voices say? (record these e.g.s)
- How much of the time do the voices say these type of unpleasant or negative items?

- 0 No unpleasant content.
- 1 Occasional unpleasant content.
- 2 Minority of voice content is unpleasant or negative (less than 50%)
- 3 Majority of voice content is unpleasant or negative (more than 50%)
- 4 All of voice content is unpleasant or negative.

7. DEGREE OF NEGATIVE CONTENT

[Rate using criteria on scale, asking patient for more detail if necessary]

- 0 Not unpleasant or negative.
- 1 Some degree of negative content, but not personal comments relating to self or family e.g. swear words or comments not directed to self, e.g. "The milk man is ugly".
- 2 Personal verbal abuse, comments on behaviour e.g. "Shouldn't do that, or say that".
- 3 Personal verbal abuse relating to self-concept e.g. "You're lazy, ugly, mad, perverted.
- 4 Personal threats to self e.g. threats to harm to self or family, extreme instructions or commands to harm self or others and personal verbal abuse as in (3).

8. AMOUNT OF DISTRESS

Are your voices distressing?

- How much of the time?

- 0 Voices not distressing at all.
- 1 Voices occasionally distressing, majority not distressing.

- 2 Equal amounts of distressing and non-distressing voices.
- 3 Majority of voices distressing, minority not distressing.
- 4 Voices always distressing.

9. INTENSITY OF DISTRESS

When voices are distressing, how distressing are they?

- Do they cause you minimal, moderate, severe distress?
- Are they the most distressing they have ever been?

- 0 Voices not distressing at all.
- 1 Voices slightly distressing.
- 2 Voices are distressing to a moderate degree.
- 3 Voices are very distressing, although subject could feel worse.
- 4 Voices are extremely distressing, feel the worst he/she could possibly feel.

10. DISRUPTION TO LIFE CAUSED BY VOICES.

How much disruption do the voices cause to your life?

- Do the voices stop you from working or other daytime activity?
 - Do they interfere with your relationships with friends and/or family?
 - Do they prevent you from looking after yourself, e.g. bathing changing clothes etc.
- 0 No disruption to life, able to maintain independent living with no problems in daily living skills. Able to maintain social and family relationships (if present).
 - 1 Voices cause minimal amount of disruption to life e.g. interferes with concentration although able to maintain daytime activity and social and family relationships and be able to maintain independent living without support.
 - 2 Voices cause moderate amount of disruption to life causing some disturbance to daytime activity and/or family or social activities. The patient is not in hospital although may live in supported accommodation or receive additional help with daily living skills.
 - 3 Voices cause severe disruption to life so that hospitalisation is usually necessary. The patient is able to maintain some daily activities, self-care and relationships whilst in hospital. The patient may also be in supported accommodation but experiencing severe disruption of life in terms of activities daily living skills and/or relationships.
 - 4 Voices cause complete disruption of daily life requiring hospitalisation. The patient is unable to maintain any daily activities and social relationships. Self-care is also severely disrupted.

11. CONTROLLABILITY OF VOICES

- Do you think you have any control over when your voices happen?
 - Can you dismiss or bring on your voices?
- 0 Subject believes they can have control over their voices and can always bring on or dismiss them at will.
 - 1 Subject believes they can have some control over the voices on the majority of occasions.
 - 2 Subject believes they can have some control over their voices approximately half of the time.
 - 3 Subject believes they can have some control over their voices but only occasionally. The majority of time the subject experiences voices which are uncontrollable.

- 4 Subject has no control over when the voices occur and cannot dismiss or bring them on at all.

NUMBER OF VOICES

How many different voices have you heard over the last week?

No. of voices =

FORM OF VOICES

1 ST Person	Yes/No	(n=)
2 nd Person	Yes/No	(n=)
3 rd Person	Yes/No	(n=)
Single words or phrases	Yes/No	(n=)
Without pronouns		

ANNEXE 4 : CLINICAL GLOBAL IMPRESSION SCALE

Echelle CGI de gravité (Clinical Global Impression Severity Scale)

Avec la « CGI Severity Scale », le médecin évalue avec une échelle de sept points la gravité de l'état clinique du patient.

En fonction de votre expérience clinique totale avec ce type de patient, quel est le niveau de gravité de l'état du patient ?

- 0 Non évalué.
- 1 Normal, pas du tout malade.
- 2 A la limite.
- 3 Légèrement malade.
- 4 Modérément malade.
- 5 Manifestement malade.
- 6 Gravement malade.
- 7 Parmi les patients les plus malades.

Echelle CGI d'amélioration (CGI : Clinical Global Impression)

Avec l'échelle Clinical Global Impression (CGI), le médecin score avec une échelle de sept points l'amélioration de l'état clinique du patient consécutive à un traitement.

Évaluez l'amélioration totale du patient, qu'elle soit ou non, selon votre opinion, due entièrement au traitement médicamenteux. Comparé à son état au début du traitement, de quelle façon le patient a-t-il changé ?

- 0 Non évalué.
- 1 Très fortement amélioré.
- 2 Fortement amélioré.
- 3 Légèrement amélioré.
- 4 Pas de changement.
- 5 Légèrement aggravé.
- 6 Fortement aggravé.
- 7 Très fortement aggravé.

ANNEXE 5 : Échelle d'évaluation globale du fonctionnement (EGF) - axe V du DSM-IV-TR

Evaluer le fonctionnement psychologique, social et professionnel sur un continuum hypothétique allant de la santé mentale à la maladie. Ne pas tenir compte d'une altération du fonctionnement due à des facteurs limitants d'ordre physique ou environnemental.

Utiliser des codes intermédiaires lorsque cela est justifié : p. ex : 45, 68, 72.

100-91

Niveau supérieur de fonctionnement dans une grande variété d'activités. N'est jamais débordé par les problèmes rencontrés. Est recherché par autrui en raison de ses nombreuses qualités. Absence de symptômes.

90-81

Symptômes absents ou minimes (p. ex., anxiété légère avant un examen), fonctionnement satisfaisant dans tous les domaines, intéressé et impliqué dans une grande variété d'activités, socialement efficace, en général satisfait de la vie, pas plus de problèmes ou de préoccupations que les soucis de tous les jours (p. ex., conflit occasionnel avec des membres de la famille).

80-71

Si des symptômes sont présents, ils sont transitoires et il s'agit de réactions prévisibles à des facteurs de stress (p. ex., des difficultés de concentration après une dispute familiale) ; pas plus qu'une altération légère du fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex., retard temporaire du travail scolaire).

70-61

Quelques symptômes légers (p. ex., humeur dépressive et insomnie légère) ou une certaine difficulté dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex., école buissonnière épisodique ou vol en famille) mais fonctionne assez bien de façon générale et entretient plusieurs relations interpersonnelles positives.

60-51

Symptômes d'intensité moyenne (p. ex., épuisement affectif, proximité circonlocutoire, attaques de panique épisodiques) ou difficultés d'intensité moyenne dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex., peu d'amis, conflits avec les camarades de classe ou les collègues de travail).

50-41

Symptômes importants (p. ex., idéation suicidaire, rituels obsessionnels sévères, vols répétés dans les grands magasins) ou altération importante du fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex. absence d'amis, incapacité à garder un emploi).

40-31

Existence d'une certaine altération du sens de la réalité ou de la communication (p. ex., discours par moments illogique, obscur ou inadapté) ou déficience majeure dans plusieurs domaines, p. ex., le travail, l'école, les relations familiales, le jugement, la pensée ou l'humeur (p. ex., un homme déprimé évite ses amis, néglige sa famille et est incapable de travailler ; un enfant bat fréquemment des enfants plus jeunes que lui, se montre provocant à la maison et échoue à l'école).

30-21

Le comportement est notablement influencé par des idées délirantes ou des hallucinations ou troubles graves de la communication ou du jugement (p.ex., parfois incohérent, actes grossièrement inadaptés, préoccupation suicidaire) ou incapable de fonctionner dans presque tous les domaines (p. ex., reste au lit toute la journée, absence de travail, de foyer ou d'amis).

20-11

Existence d'un certain danger d'auto ou d'hétéro-agression (p. ex., tentative de suicide sans attente précise de la mort, violence fréquente, excitation maniaque) ou incapacité temporaire à maintenir une hygiène corporelle minimale (p. ex., se barbouille d'excréments) ou altération massive de la communication (p. ex., incohérence indiscutable ou mutisme).

10-1

Danger persistant d'auto ou d'hétéro-agression grave (p. ex., accès répétés de violence) ou incapacité durable à maintenir une hygiène corporelle minimale ou geste suicidaire avec attente précise de la mort.

0

Information inadéquate.

ANNEXE 6 : EXEMPLE DE GRILLE TEST MEMOIRE DE SOURCE

NOM:..... DATE :..... SESSION : J0 / J5 / J28

Pour chaque mot cochez la case correspondante :

- **Non-présenté** si le mot ne faisait pas partie de la liste à mémoriser
- **Imaginé** si c'est un mot que vous vous êtes imaginé entendre
- **Entendu** si c'est un mot que vous avez réellement entendu

	Non-présenté	Imaginé	Entendu
domino			
pêche			
cicatrice			
banane			
béquille			
frigo			
carabine			
volant			
scarabée			
scorpion			
canapé			
harpe			
fraise			
lame			
tomate			
rat			
serpent			
barbelé			
girafe			
scie			
chèvre			
grenade			
cendrier			
éléphant			

RESUME

OBJECTIF :

Environ 30% des patients souffrant de schizophrénie présentent des hallucinations acoustico-verbales (HAV) pharmaco-résistantes aux antipsychotiques. Les résultats des premiers travaux réalisés sur la prise en charge de ce symptôme, mais également des symptômes déficitaires, par stimulation transcranienne directe par courant continu (tDCS) cathodique sur la jonction temporo-pariétale (JTP) gauche et anodique sur le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) gauche sont très prometteurs. Une précédente étude réalisée en Stimulation magnétique transcranienne répétitive (rTMS) chez des schizophrènes a montré une amélioration significative des HAV corrélée positivement avec la mémoire de source et évaluée par une tâche de monitoring de réalité. A ce jour, nous n'avons pas eu connaissance de travaux réalisés sur la prise en charges des HAV et le retentissement sur la mémoire de source après neuromodulation par tDCS. Nous avons tenté d'évaluer l'efficacité de la tDCS dans l'amélioration des HAV et de la mémoire de source.

METHODE :

Nous avons réalisé une étude exploratoire, en ouvert, d'une série de cinq cas de patients schizophrènes présentant des HAV pharmaco-résistantes. Ils ont bénéficié d'un protocole de stimulation par tDCS deux fois par jour pendant cinq jours, avec des sessions de 20 minutes à une intensité de 2mA. La cathode était placée sur la JTP gauche et l'anode était placée sur la région supra-orbitaire droite.

RESULTATS :

Les HAV ont été diminuées de 34% chez trois patients et ont totalement disparu chez deux autres après 28 jours sur l'échelle AHRS. Cette amélioration a été clairement mise en évidence sur le plan clinique à 1 mois. Le fonctionnement global des patients semblait amélioré également. Aucun effet sur la mémoire de source n'a pu être constaté.

CONCLUSION :

Bien que notre travail soit limité par un faible effectif, nous observons des résultats intéressants sur les HAV. Notre hypothèse concernant une association entre les hallucinations auditives et un déficit en mémoire de source n'a pu être validée et nécessite des travaux futurs.

MOTS-CLES : Hallucinations ; Schizophrénie ; tDCS

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

